

Svarsförslag Learning Objectives

Helga Hufflepuff
och
Mrs. Norris

“Dēns sapientiae”

Histoteknik

Den principiella gången för att framställa ‘traditionella’ preparat för ljusmikroskopi: fixering, paraffininbäddning, snittning, montering, färgning. Utrustning. Några vanliga färgningar.

Fixering:

1. Avdöda vävnad, förhindra föruttnelse (t.ex proteaser, lysosymer)
2. Gör vävnaden fast och snittningsbar
3. Förbättra färgbarheten, vanligaste metoden är “formalin-lösningar” (konservation av djur, ex på museum), men t.ex Bouins lösning, etanol används också. Biten av vävnad läggs i lösningen i några dygn.

Dehydrering och Parrafininbäddning:

Innan inbäddning sker en dehydrering. Då tas allt vatten bort i vävnaden genom alkoholbad (etanol i ökande koncentrationer), sedan sker inbäddningen i flytande parrafin.

Snittning:

1. När parrafinklossen har stelnat snittas den i tunna snitt (ca. 6µm - mikrometer) på en mikrotom (tänk charkmaskin).
2. Paraffinet läggs på ett preparatglas och paraffinet avlägsnas med att *lösas ut av xylene* och en *serie av etanolblad* (igen) men med ökande koncentrationer av vatten.
3. Preparatet färgas mha t.ex hematoxylin och oesin, van Gieson, metylenblått.

Montering:

Detta görs för att skydda det färgade snittet (mekaniskt och mot blekning) genom att limma fast ett “täckglas” på preparatglaset. (Tänkt tavla + ram)

Begreppen: Plastinbäddning, fryssnittning, histokemi, fluorescensmikroskopi, autoradiografi, mikroradiografi, transmissionselektronmikroskopi, svepelektronmikroskopi

Plastinbäddning:

Istället för en paraffininbäddning kan man använda hårdplast. Detta görs under vacuum för att plasten ska kunna tränga in ordentligt. Plastklossen blir väldigt hård och för att kunna snittas ordentligt behövs t.ex en diamantkniv (450 000kr). Denna metod är bra för att kunna få fram tunnare snitt och ger en fin detaljrikedom. Tekniken kan användas för att snitta preparat så tunnt att de kan användas i ett transmissionselektromiskroskopi.

Fryssnittning:

(pepparkakan)

När man inte vill att proteiner i vävnaden ska denatureras (förändra sin form, brytas ner) kan man använda sig av s.k “snabbfrysning”. Preparatet släpps ned i flytande iso-pentan som har kylts ner av flytande kväve (-176 °C). Eftersom att det är så kallt så fryser vattnet i vävnaden så snabbt att celler inte sprängs sönder av iskristaller.

Preparatet bearbetas sedan i (-20 °C) en s.k Kryostat, som är en slags frysbox med en inbyggd mikrotom. Eftersom preparatet ej innehåller vare sig paraffin eller plast måste de hållas fruset och snittas fruset. Efter detta läggs snittet på ett preparatglas och är redo för färgning.

Histokemi:

Det innebär att man utför en kemisk reaktion på ett mikroskopsnitt för att påvisa existens/lokalisering av en bestämd substans. Räknas oftast inte som helt tillförlitliga men man kan få en “semi-kvantitativ” uppfattning om var i vävnaden ett ämne finns ansamlat eller var enzymaktiviteten är högre.

- Påvisning av specifika substanser

Många av våra infärgningsmetoder är i praktiken histokemiska även ifall de inte kallas så. T.ex lipidfärgningar eller vid “van Gieson” då allt rött som färgas är kollagen.

Histokemiska tekniker är beroende av att substansen i vävnaden man vill påvisa är intakt så är fixeringsmetod viktigt. Fryssnittning är då att föredra.

- Påvisning av enzymaktivitet

Enzymhistokemi, fungerar på samma sätt, men påvisar existensen av enzymaktivitet i vävnadssnitt. På snittet läggs ett “artificiellt” substrat”, när substratet spjälkas av enzymet så sker en färgutfällning. Alltså ett färgat precipitat. Det går sedan att motfärga exempelvis så att cellkärnor färgas tydligare vilket gör det lättare att orientera sig i preparatet.

Fluorescensmikroskopi:

“Fluorescensmikroskopi bygger på användningen av fluorokromer eller fluoroforer. Med hjälp av fluorokromer kan man lokalisera olika objekt. **Fluorokromerna absorberar osynlig ultraviolett strålning och frigör energin i form av synligt, färgat ljus med längre våglängd. Detta ljus fluorescerar.**

Ljuskällan i ett fluorescensmikroskop är en ultraviolett lampa. Ljusets strålar leds genom lämpliga filter, som släpper igenom endast ljus av den fluorescerande exiterande våglängden. Det monokromatiska ljuset riktas mot provet, vars fluorokrom exciteras och emitterar ett synligt ljus. De punkter som bundit fluorokromen lyser klart mot en mörk bakgrund. Kontrasten blir mycket hög.”

Auto- radiografi

Detta är en teknik för att påvisa närvaro av ett radioaktivt ämne i ett snitt. Detta kan t.ex vara en injicerad ^{14}C -märkt aminosyra som upptagits i ett ny-syntetiserat protein eller en $^{35}\text{SO}_4$ som märkts in i ett nysyntetiserat proteoglykan.

Ett annat viktigt användningsområde är in situ-hybridisering, där man ofta använder radioaktivt märkta (^{35}S) nukleotidprober för att lokalisera mRNA.

Efter snittning av vävnaden läggs (i totalt mörker) ett tunt lager av fotografisk emulsion* på snittet. Detta får sedan ligga några veckor i mörker och kyla. Där det finns radioaktivitet i snittet kommer filmen/emulsionen att "exponeras" och traditionell fotografisk framkallning resulterar sedan i en utfällning av silverkorn på dessa ställen.

Sedan kan man "motfärga" med vanlig histologisk färgning och då lokalisera vart exakt i vävnaden som radioaktivitet finns.

**emulsion= En emulsion är en blandning av två vätskor som normalt inte blandar sig lätt, exempelvis vatten och olja eller fett.*

mikroradiografi

Används för att studera mineralisationsgraden av förkalkade vävnader genom röntgen. Snittet läggs på en röntgenfilm som exponeras med röntgenstrålning, filmen framkallas. Mineral bromsar strålningen, vilket gör att mineralrika områden framträder som vita.

Emalj blir vitare än dentin, precis som yngre Haverska system i kompakta ben blir mörkare än äldre osteon.

Transmissionselektronmikroskopi (TEM) - genomborrande (2D)

Är en typ av elektromikromiskroskopi som ger en 2D-bild. Kräver ett mycket tunnt preparat som vid t.ex platsinbäddning. En elektronkanon accelererar en tunn stråle på preparatet i ett lufttomt rum. Bildskärmen består av en elektrondetektor, i botten av mikroskopet, där en stor andel elektroner kommer att bilda ett ljusare område och en liten andel ett mörkare.

Svepelektronmikroskopi (SEM) - svepande (3D)

SEM har en svepande elektronstråle.

SEM fokuserar på ytan tillskillnad från TEM som ger information om den interna kompositionen. Ger en 3D-bild.

Framställning av mikroskoppreparat innehållande förkalkade vävnader: olika principiella tillvägagångssätt, fördelar – nackdelar.

Ben och tänder är vävnader som är förkalkade - hårdvävnader. De kan inte behandlas och snittas på ovanstående sätt utan kräver andra metoder.

1. *Urkalkning:*

Efter att man som vanligt fixerat vävnaden läggs preparatet i en lösning som löser upp mineralfasen i hårdvävnade. Man gör alltså om det hårda till mjukvävnad. Detta gör genom en lösning som antingen är en svag syra (myrsyra, utspädd saltsyra) eller en lösning som innehåller EDTA som kelatbinder Ca-joner. Fördelen med denna metod är att mjukvävnad och celler är ganska välbevarade men nackdelen är att det tar lång tid. Vävnader med olösligt fibröst matrix (ben, dentin, cement) är fortfarande synliga efteråt medan tandemalj i stort sett försvinner.

2. *Slipsnittning:*

Preparatet fixeras (vanligtvis i etanol) och plastinbäddas. Diamantsågen skär tunna bitar av plastklossen och dessa bitar slipas sedan blanka/plana på båda sidor så att den perfekta tjockleken fås och kan observeras i mikroskop. Ett sådant preparat kallas för ground section (grind = slipa). Preparatet färgas oftast inte utan studeras i ljusmikroskopet genom att blanda ner kraftigt. Fördelen är att de är rätt tjocka (ca 70 µm) och man kan få en bra uppfattning om den mineraliserade vävnadens morfologi. Dock förstörs nästan all mjukvävnad och celler.

Principerna för immunhistokemi och in situ-hybridisering. Användningsområden?

Immunhistokemi:

Antikroppar används för att påvisa förekomst av ett visst protein, genom att antikropparna binder till substansen. Antikroppar har hög specificitet vilket gör att metoden kan användas för att skilja substanser åt.

Förarbete:

Antikropparna produceras genom att ämnet (antigenet) injiceras tillsammans med något som stimulerar antikroppsproduktion tex Freund's adjuvant i testobjektet.

Ämnet uppfattas som artfrämmande, det bildas antikroppar. Fler injektioner med några veckors mellanrum, enligt samma princip som vaccinering. Serum kommer efter detta att innehålla höga titer (halter) av polyklonala antikroppar mot ämnet.

Metod:

Först behandlas snittet med primärantikroppen, som binder mot ämnet man vill påvisa.

Överskottet sköljs bort. Sedan tillsätts en sekundärantikropp för att påvisa vart primärantikroppen fastnat. Då flera primärantikroppar binder in per substansmolekyl (= ämnet i vävnaden) och sedan flera sekundärantikroppar binder per primärantikropp, erhålles en förstärkningseffekt.

Alternativ 1

Immunfluorescens:

Sekundärantikroppen är FÄRGAD med ett fluorescerande färgämne och när man sedan tittar i mikroskop och belyser snittet med ultraviolett ljus ser man ett fluorescerande ljus där antikroppen fäst.

Nackdel: Använder sig av fryssnitt, kan ej se andra strukturer, fluorescensen försvinner gradvis.

Alternativ 2

Peroxidasteknik:

I det här fallet kopplar man ett enzym – vanligtvis peroxidas – till sekundärantikroppen och sedan gör man en enzymhistokemisk detektion (som resulterar i ett färgnedslag).

Fördel: Enklare eftersom paraffininbäddade preparat funkar, snitt i rumstemperatur, slipper UV-ljus, möjligt att motfärga så att andra strukturer syns. Användas på “whole mounts”*, tex ett musembryo.

In-situhybridisering:

Denna tekniken påvisar mRNA för en viss gen i på vävnadssnitt eller “whole mounts”* (=hela fästen). Då används nukleotid-prober som specifikt hybridiserar/binder till ett visst mRNA. Denna teknik är mycket fin för att lokalisera syntes av ett visst protein (t.ex en signalfaktor eller en matrixkomponent) i en vävnad.

**whole mounts (hela fästen) = Placera en hel organism eller prov på en bild för mikroskopisk undersökning .*

Epitel

Begreppet epitel: Definition, vad har de gemensamt, hur är den principiella uppbyggnaden? Basal lamina – basalmembran.

Epitel

- *Täcker* kroppens inre och yttre ytor.
- Ingår kroppens *absorptionsprocess*. T.ex i tunntarmen
- Kan vara *sekretoriska*. T.ex vävnad i körtlar.
- Kan vara *kontraktilt* (motståndskraftigt)

Principiell uppbyggnad

- Olika sorter beroende på organens och anatomins lokalisation
- Står alltid på basal lamina
- Består alltid av celler
- Har intercellulära “junctional structures” → intercellulära kontaktpunkter
- Kan ha ytspecifika specialiteter (ex, cilier → transport av slem, eller hornämne → mjäll. Hårdagommen och gingivans epitel förhårdnat)

Det mesta epitelet vilar på en bindväv, vars yttersta lager kallas lamina propria. Det är lamina propria som ger epitelet näring och förankrar det till underliggande vävnad. Det understa lagret av epitellagret som möter lamina propria är epitelets basal lamina vilket det står på. Det består bland annat av ämnet laminin. Basal lamina har flera funktioner, bland annat filtrering, strukturering, men även binda tillväxtfaktorer och reglera cellproliferationen.

Basalmembran är ett ord som används som sammanslagningsord för basal lamina och reticular lamina. Den underliggande *reticular connective tissue* förbinds till basal lamina med hjälp av kollagen VII anchoring fibrils, fibrillin och microfibrils. Dessa två lager utgör tillsammans basal membranet.

Epitelceller står alltid på en basal lamina, består enbart av celler, förankrar till varandra genom junctions. På cellytan kan de ha vissa specialiseringar så som microvilli, stereocilier eller cilier.

Basalmembran → tunn hinna som vilar ovanpå cellerna som tillverkar den, gränsyta och filter mellan epitelceller och underliggande vävnad. Består av proteoglykaner, kollagen (IV) och glykoproteiner. Basalmembranet SAKNAR ALLTSÅ CELLER, består endast av makromolekyler.

Vilka typer av epitel finns, hur namnges de? Var finns olika epitel i kroppen, vad har vi för epiteltyper i munhålan, andningsvägarna, esofagus, magsäck, tarmar, urin- blåsan, huden?

Epitel delas in i två huvudgrupper. *Liningepitel* och *körtelepitel*.

Liningepitel täcker ytor, antingen inne i kroppen eller mot omgivningen.

- Ett lager = simple
- Flera lager = stratified
- Namn efter form av cell på det dominerande/främsta cellen.
 - Skivepitel = squamous (*flat*)
 - Kubiskt = Cuboidal
 - Cylindriskt = Columnar (*högre än var det är brett*)
 - Övergångs = transitional
- Flerraddigt epitel = pseudostratified

Var olika epitel finns:

Enskiktat skivepitel → bukväggens insida (mesotel) samt i blodkärl insida (endotel)

Enskiktat cylinderepitel → mot tarmen insida, mot lumen. (ofta cilietäckt)

Flerskiktat skivepitel → förekommer som keraniserat eller inte. Båda förekommer i munnen.

Epitel i munnen

- Keraniserat flerskiktat skivepitel i hårda gommen, tungan, gingiva. Där det sker mest förslitning.
- Okeraniserat flerskiktat skivepitel på tungans undersida, mjuka gommen, labiala mucosan, läppar

Epitel i andningsvägarna

- Flerskiktat cylindriskt epitel med cilier.

Epitel i esofagus

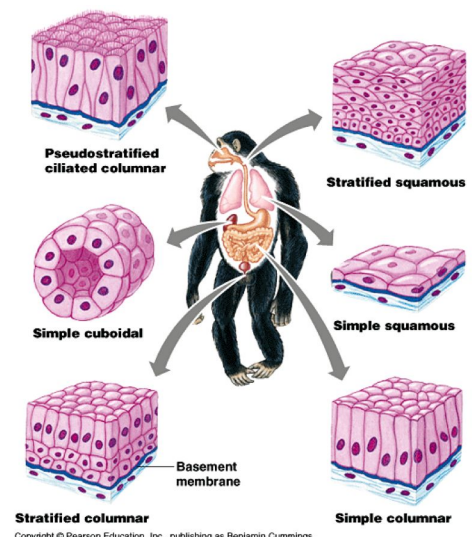
- Oförhornat flerskiktat skivepitel

Epitel i magsäck

- Enskiktat cylindriskt epitel

Epitel i tarmar

- Enskiktat cylindriskt epitel (alltså samma som i magsäck, då detta epitel är bra på att ta upp näringsämnen)



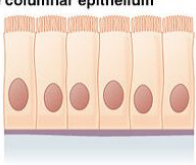
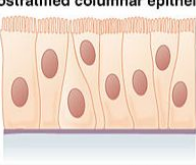
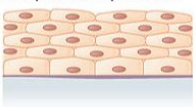
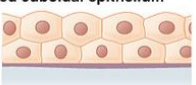
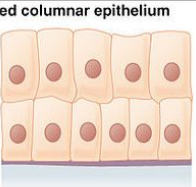
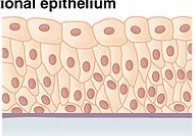


Epitel i urin-blåsan

- Övergångsepitel, ett flerskiktat epitel (elastiskt epitel)

Epitel i huden

- Keratiniserat flerskiktat skivepitel

Cells	Location	Function
Simple squamous epithelium 	Air sacs of lungs and the lining of the heart, blood vessels, and lymphatic vessels	Allows materials to pass through by diffusion and filtration, and secretes lubricating substance
Simple cuboidal epithelium 	In ducts and secretory portions of small glands and in kidney tubules	Secretes and absorbs
Simple columnar epithelium 	Ciliated tissues are in bronchi, uterine tubes, and uterus; smooth (nonciliated tissues) are in the digestive tract, bladder	Absorbs; it also secretes mucous and enzymes
Pseudostratified columnar epithelium 	Ciliated tissue lines the trachea and much of the upper respiratory tract	Secretes mucus; ciliated tissue moves mucus
Stratified squamous epithelium 	Lines the esophagus, mouth, and vagina	Protects against abrasion
Stratified cuboidal epithelium 	Sweat glands, salivary glands, and the mammary glands	Protective tissue
Stratified columnar epithelium 	The male urethra and the ducts of some glands	Secretes and protects
Transitional epithelium 	Lines the bladder, urethra, and the ureters	Allows the urinary organs to expand and stretch

Keratinisering

Flerskiktat skivepitel kan vara keratiniserat eller okeratiniserat.

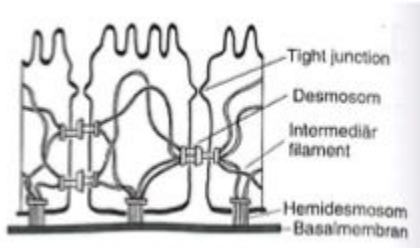
Keratiniserat epitel hittas t.ex. i epidermis. Under delar av det flerskiktade epitelet är ofta kubiska och cylindriska, men allteftersom de blir keratiniserade plattas de till och förflyttar sig närmare ytan där de blir metaboliskt inaktiva och stresståliga. Genom att efter ca. halva nivån fylls cellerna med keratin och avdödas högre upp och blir till sist ett keratinlager högst

upp. Detta är viktigt för att ha en stresstålig hud som inte utsöndrar vatten, förhindrar således uttorkning.

- En skyddsfaktor som förhindra uttorkning. Finns där det är mycket mekaniskt slitage.

Cell-cell adhesion

Epiteceller har intracellulära kontaktstrukturer i form av ex. *desmosomer*, *gap junctions*, *tight/adherens junctions*. Detta har man dels för att hålla ihop cellen(ger stryka inom epitel) samt för kommunikation mellan celler.



- Tight junction -Tätar utrymmet mellan celler i epitelvävnader, inget material kan gå igenom membranet utan att först passera cellerna.
- Adherens junction består av desmosomer och hemidesmosomer, förankrar cellerna mekaniskt. Desmosomer, fäster ihop celler som hel tryckknapp, hemidesmosomer som en halv tryckknapp mot basalmembranet.
- Gap junction utgör jonkanaler mellan celler, vilket medför att cellsignaler kan fortledas mellan många celler direkt samt metabolt samarbete.

andra cellytestrukturer mellan celler

Det finns alltså två olika typer av adhesion

- Cell-celladhesion, som förbinder celler med varandra
- Cell-matrixadhesion, som förbinder celler till extracellulärt matrix i exempelvis basalmembran eller kollagen i bindväv

apikala cellyte-specialiseringar, cilier, villi, veckade membran.

- Cilier – Förflytta vätska längst en yta, aktivt rörliga utskott. Uppbyggt av mikrotubuli. T.ex. ett muköst sekret i luftvägarna.
- Mikrovilli – Förstora den absorbtiva ytan, inte aktivt rörlig. Uppbyggt av aktinfilament. Underlättar absorption och utsöndring.
- Stereocilier förgrenad och längre variant av mikrovilli, PASSIV.

- Veckade membran - Att bilda ett flertal veckade membran ökar kraftigt ytarean av membranet.

Körtlar som epiteliala strukturer, olika körteltyper, exempel på körtlar.

Körtelepitel är epitel som har som specialitet att syntetisera, lagra och secernera (utsöndra) bl.a protein, kolhydrater och lipider. Körtlarna kan t.ex vara pancreas, binjuren och salivkörtlarna.

Körtlarna kan vara simple eller compound, vilket betyder att det är ogrenade eller förgrenade.

Exokrina körtlar - secernerar ut produkter ur kroppen, som t.ex svett. Det finns två olika huvudgrupper av exokrina körtlar. Merokrina får ut sekretorisk granula medan holokrina får ut hela celler fyllda som är fyllda med sekret.

Endokrina körtlar - secernerar produkter inuti kroppen, t.ex pancreasenzym. Endokrina körtlar delas in i parakrina och autokrina. Parakrina påverkar celler i närheten medan autokrina påverkar sig själva.

Bindväv & brosk

Begreppet bindväv: Definition, vad har de gemensamt, vilka vävnader räknas hit?
Celler, matrix, extracellulära komponenter, fibrer, grundsubstans.

Bindväv är en familj bestående av olika sorters vävnader med olika mindre eller mer specificerade egenskaper (ben, brosk). All bindväv är av *mesenkymalt* ursprung. Olika sorters bindväv har ungefär samma matrixinnehåll men olika mycket av varje. Det är det extracellulära komponenterna som ger bindväven dess primära struktur. T.ex brosk som är styvt men ändå flexibelt, finns i nässpets och öra, kan böjas vid kontakt med andra ytor. Styvt utan att vara hårt.

Olika sorters bindväv:

- Traditionell bindväv (lucker → tät bindväv)

Pulpan (lucker) , hud, bindväv för olika organ, gingiva, periodontal ligament, fascior, senor (tät).

- Fettvävnad (adipose tissue)

Vitt fett: Finns mer eller mindre mängd hos olika människor. Det är stora celler med en enda stor fettdroppe i. Vitt fett fungerar som energidepå, stötdämpare och värmeisolering. Det fyller också ut tomrum, som t.ex i benmärgen. Efter puberteten har kvinnor resp. män olika mycket vitt fett på olika ställen på kroppen. Vitt fett fungerar också som endokrint organ, det tillverkar hormon som förs runt med blodcirkulationen och har effekt på många olika ställen i kroppen, därför kan mycket fettväv leda till diabetes.

Brunt fett: Finns hos nyfödda barn och djur som går i ide (hibernerande). Innehåller fett, men inte en stor fettdroppe utan många membranbundna vakuoler med fett i och genomsatta av blodkärl. När dessa celler förbränner fettet förvandlas det direkt till värme, som då håller blodcirkulationen vid lämplig och trevlig nivå. Fungerar som värmeväxlare. Har många mitokondrier, via dessa bildas värme. Cytokromer, proteiner som innehåller järn, finns i mitokondrierna och det är de som ger fettets bruna färg.

- Broskvävnad

kallas även "stödjävnad" ibland och som namnet avslöjar ger det stöd åt kroppen. Brosk har inga blodkärl och har därför mycket dålig läkeförmåga. Brosk består främst av makromolekyler som kollagen och få celler. De celler som finns kallas för kondrocyter. De är klotformiga och innehåller hög koncentration av fett och glykogen. Det finns olika sorters brosk:

Hyalint brosk - vanligaste brosket i kroppen. Det är ofta lite genomskinligt då det innehåller få celler och lite fibrer. Det förekommer på ledytorna som ledbrosk.

Elastiskt brosk - liknar hyalint brosk men innehåller mer elastin, som gör att brosket blir mer elastiskt. Hittas i öronsribben och struplocket.

Fibröst brosk - (även kallad trådbrosk), innehåller mycket kollagena fibrer som gör det motståndskraftigt och starkt. Det förekommer där det behövs tåligt brosk, så som i käkleden och mellan kotorna i ryggen.

- Mineraliserad bindväv/ Benvävnad

Finns i ben, dentin och cement. Har mineralkristaller som ligger extracellulärt. Det organiska matrixet är de komponenter i matrixen som inte är mineraler. Matrix (=moder) är en viktig sorts "byggställning" i vilket mineralkristaller bildas och orienteras.

Celler i bindväv:

Alla vävnader innehåller celler, alltså en huvudtyp av cell som karakteriserar den specifika vävnaden, ex osteoblaster och osteocyter i ben. I bindväv är fibroblasten den vanligaste cellen. Den syntiserar och secernerar kollagen och elastin vilket senare bildar stora fibrer såväl som GAG, proteoglykaner och multiadhesiva proteoglykaner vilket innefattar grundsubstansen. Det finns även nedbrytande celler och tillväxtfaktorer i bindväv. T.ex makrofager och inflammatoriska celler. Vissa vävnader har det i normaltillstånd, andra enbart vid behov. T.ex gingiva som bryts ner när munhygien är dålig. I mikroskop kan även blodkärl och lymfkörtlar synas och i dessa finns det celler, så att man inte blandar ihop dessa celler med bindvävens.

Extracellulära komponenter (matrix):

Det är dessa komponenter (vilka och mängden) som avgör typen av bindväv. Fibrer i form av kollagen och elastin m.m är en utav komponenterna. Grundsubstans, den gelé som allt ligger i innehåller bl.a proteoglykaner, multiadhesiva glykoproteiner osv, är en annan komponent. Det är de stora molekylerna (t.ex makromolekyler) som binder vatten och ger den geléiga konsistensen. Extracellulärvätskan är också en del av grundsubstansen. Grundsubstansens egenskaper påverkar vävnaden och dess mående.

Extracellulärvätska:

Vätska som är ett filtrat från blodet. som omger cellerna i kroppen. Näringsämnen, slaggprodukter och syrgas transporteras via denna vätska.

Olika typer av 'traditionell' bindväv. Begreppet mesenchym.

All bindväv är av mesenchymalt ursprung(förekommer i embryonalavvävnader, Det är dess extracellulära komponenter som ger dess vävnad sin karaktär.

Traditionell bindväv är lucker och tät bindväv

- Lucker bindväv (pulpa och hud) → enklaste typen och tjänstgör som inbäddningsmaterial mellan olika organ. Mellan de glest liggande bindvävscellerna ser man extracellulärkomponenter med kollagena och elastiska fibrer.
- Tät bindväv (fascior och senor) → mer fibrer och mindre grundsubstans, mer stresstålig än lucker bindväv. Den täta bindväven kan bildas t.ex. efter att den luckra bindväven ständigt utsätts efter dragningar i en riktning → fibrerna lägger sig i en riktning.
- Mesenchym → primitiv vävnad som uppstår under ett tidigt embryonalstadium och härstammar från mesoderm MEN Mesenchymet kommer från neural crest i den orofaciala regionen – men i resten av kroppen har den ett mesodermialt ursprung. Liknar lucker bindväv men saknar kollagena fibrer. Mesenchymet ger sedan upphov till flera vävnader.

Mesenchymala stamceller är viktiga för vävnadsregeneration/sårläkning även hos vuxna individer. Mesenchymala stamceller ligger vid olika nivåer i hela kroppen för att kunna dela sig och differentieras vid behov. Viktigt vid tillfrisknande efter sjukdom hos vuxna.

Celler karaktäristiska för olika sorters bindväv. Mer speciella celltyper: makrofager, mastceller, leukocyter.

Fibroblast är den vanligaste cellen i bindväv – syntiserar och secernerar kollagen och elastin vilket senare bildar stora fibrer såväl som GAG, proteoglykaner och multiadhesiva proteoglykaner vilket innefattar grundsubstansen.

Svarar även för produktionen av extracellulärmatrix. Då fibroblasterna blir inaktiva kallas de istället för fibrocyt. Fibroblasterna är mål för flera tillväxtfaktorer som stimulerar deras tillväxt och differentiering. Typen av bindväv beroende på hur mycket/vilka extracellulära komponenter som finns.

Sammanfattning:

Bindväv - fibroblast

Fettvävnad - adipocyter, lagra fett eller att producera värme.

Brosk - Kondrocyter.

Ben - osteoblaster och osteocyter.

I bindväven så finns även celler som specialiserar sig inom ex. nedbrytning via *makrofager* eller *inflammatoriska celler*. Ibland tillfälligt och vid behov som olika typer av infektioner.

- Makrofager → kallas monocyter då de befinner sig i blodbanan och makrofager då de befinner sig i bindväv. De fagocyterar, är antigenpresenterande och har funktion i sända ut cytokiner som t.ex. T-celler reagerar på.
- Mastceller → vid svar på IgE frisätter histamin och andra substanser från intracellulära granula. Är viktigt vid framförallt parasitinfektioner.
- Leukocyter → samlingsnamn på vita blodkroppar, alltså t.ex. makrofager och mastceller.

Kollagenfamiljen. Kollagens uppbyggnad (= struktur) från aminosyra till fibril/fiber. Primärsekvens, primärstruktur, sekundärstruktur, tertiärstruktur. Alfa-kedjor, trippel- helix, amino-syrasammansättning, iminosyror, sekvenshomologi, kollagenmolekyl.

Kollagen är ett:

- Ett strukturellt protein i extracellulär matrix i bindväven som bygger upp cellen
- Vanligaste familjen av fibrer, kvantitativt viktigaste proteinet i kroppen
- Trippelhelix struktur
- MÅNGA olika typer av kollagen, typ I, II, V osv. Vanligaste är typ I.
- Ger mekanisk styrka åt bindväv.
- Kollagen är icke-elastiskt

Kollagenmolekylen (tre proteinkedjor/alfakedjor) är uppbyggda av aminosyror. *En alfakedja är således* ungefär 1000 aminosyror. 3 olika aminosyror utgör ungefär 50% av alla aminosyror i alfa-helixen (glycin, prolin, hydroxiprolin). Aminosyrasekvensen är viktig för formationen av helixen i sekundär och tertiärstruktur. 1/3 är glycin. Pro och hyp är ca 20%.

Primärsekvensen → ordningen av aminosyrorna i en alfahelix. Är viktigt för sekundär- och tertiärstrukturen eftersom det bland annat bestämmer hur helixen veckar sig. Glycin utgör var tredje aminosyra i sekvensen.

Sekundärstrukturen → beskriver att alfahelixen är vriden i vänstervarv.

Tetriärstrukturen → beskriver hur 3 alfahelixar tillsammans bildar en trippelhelix som är vriden i högervarv.

Homotrimer/hetrotrimer → Kollagenmolekylen är antingen en homotrimer (tre alfahelixar av samma sort, (kollagen typ 2)) eller heterotrimer (olika alfahelixar(kollagen typ 1)).

Iminosyror → så som prolin och hydroxyprolin utgör ca 20% av aminosyorna och eftersom de är ringformade ger det en viss restriktion i rotationen och tvingar kedjan i vissa vinklar. Vid en mutation förstörs trippelhelixens symmetri och kollagenet förlorar sina egenskaper.

Fibrill → Kollagenmolekyler som inte är defekta aggregerar med andra kollagenmolekyler och bildar fibriller.

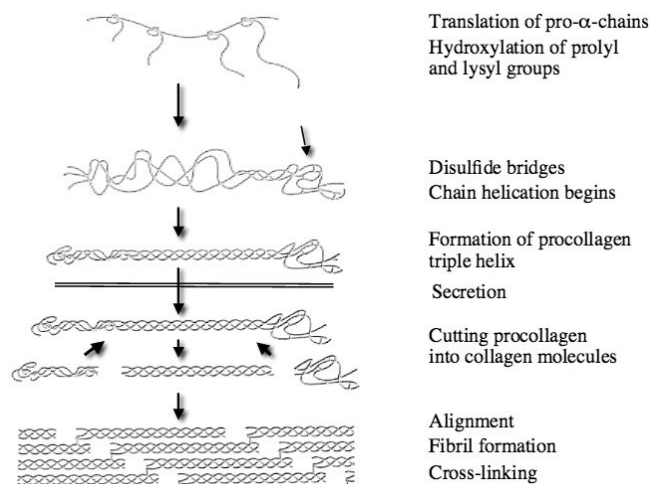
Sekvenshomologi → Det finns en sekvenshomologi mellan olika alfa-kedjor, vilket betyder att de liknar varandra till ungefär 93%. Detta är viktigt för sekundär- och tetriärstrukturen.

Bildning av kollagena fibrer: Syntes av *pro-alfa-kedjor*, *post-translationell hydroxylering*, *vitamin C*, *helix-bildning*, *export*, *prokollagen-peptidaser*, *spontanaggregering*, *'staggered conformation'*, *hållzoner/överlappzoner*, *kovalenta tvärbindingar*.

I celler som har rikligt med RER börjar tillverkningen av prokollagen-a-kedjor.

- Bildning av polypeptider i RER i form av pro- α -kedjor. Kedjorna syntetiseras separat. Dessa har särskilda extensionspeptider i ändarna som styr bildning av trippelhelix, och hindrar korsbinding i cellen. Det är förlängningar av NH₂ och COOH (terminal extension/ extensionspeptider) som ser till att inga spontanbildningar av fibriller (fibrill = fin fiber) sker intracellulärt.
- Post-transationellt modifiering påbörjas redan när peptiderna börjar bildas, då peptiden har nått en viss längd men fortfarande sitter kvar i ribosomen, sker en hydroxylering av vissa proliner och lysiner. (detta är mycket viktigt för framtida kollagenets stabilitet). Modifieringen är mycket viktig för de framtida kollagena fibrernas stabilitet. För att detta ska ske behövs enzymer, dessa enzymer är beroende av järnjoner och vitamin C (sk. askorbinsyra) för att fungera. Därför väldigt viktigt att få i sig tillräckligt med vitamin och järn (brist kan orsaka t.ex få skörbjugg).
- Helixbildningen börjar från den COOH-terminala delen och disulfidbryggor hjälper till med helixformationen. Detaljerad beskrivning: *Vid den karboxy-terminala (COOH) och den amino-terminala förgreningen finns aminosyran cystein som innehåller sulfathydoxylgrupper. Dessa -SH-grupper kommer binda till varandra och bilda en disulfidbrygga som kommer binda och stabilisera alfa-kedjorna så att helixformationen kan börja. Dessa sätter ihop pro-alfa-kedjorna som sedan självmant snurrar ihop sig till en trippelhelix.*

- En prokollagen-molekyl har bildats bestående av 3 alfahelixar, molekylen transporteras ut ur cellem med hjälp av exocytos.
- Prokollagen-pepsidaser avlägsnar COOH- och NH₂-terminalerna. (Ca 1/3 av molekylen). De användes bara för att kunna syntetisera extraprotein i tidigare fas.
- Kollagenmolekylerna spontanaggregerar (pga hydrofoba och hydrofila sidor) till fibriller, vilket ger en så kallad "staggered conformation" med överlappande zoner och hålszoner.
- Först börjar de binda mha bl.a Van der Waals-bindningar men det är för svaga. Efter ett antal veckor kommer det ske kovalent kors-bindningar mellan kollagenmolekylerna som är mycket starkare och stabilare. Den kovalenta bindningen sker via hydroxigruppen (den försumrabara gruppen) och aminogruppen på andra sidan. Det är spec enzymer som göra detta, och hydroxigruppen är då viktig för stabilisering. Finns den inte kan det orska t.ex sjöbjugg.
- Fibrillerna växer till fibrer, vilka kan innehålla mer än en kollagentyp.



Kollagentyper i olika vävnader

Tre olika typer av kollagen

Fibrill-formande kollagen

Sheet-Forming Collagens

Linking/Anchoring Collagens

Typ I	Hud, sena, ben, dentin, cementum, PDL, fibröst brosk	Resists to tension	
Typ III	Samma som typ I men EJ ben & dentin. (Även muskler och blodkärl)	Structural maintenance in expansible organs	
Typ V	Tillsammans med typ I , även placenta	Participates in type I collagen function	
Typ II	Brosk (ej fibröst brosk)	Resistance to pressure	
Typ XI	Tillsammans med typ 2	Participates in type II collagen function	
Typ IV	All basal and external laminae	Support of epithelial cells; filtration	
Typ VII	Epithelial basement membranes	Anchors basal laminae to underlying reticular lamina. Anchoring fibrils in basement membranes	

Exempel på sjukdomstillstånd som orsakas av defekt kollagen. Mekanism?

Osteogenesis imperfecta, progressiv systematisk sclerosis och skörbjugg.

Osteogenesis imperfecta → felaktiga aminosyror, t.ex. till följd av mutationer av alfa1 eller alfa2. Orsakad av felaktig aminosyra (oftast glycin)

Progressiv systematisk sclerosis → överväxt av kollagen (fibrosis), t.ex. till följd av för mycket tillväxthormon som styr fibroblasternas funktion. Leder till en förminskning av vävnadens normala funktion, försvagning av organen (mag-tarm, muskler, njurar etc.)

Skörbjugg/Scurvy → C-vitaminbrist vilket gör att hydroxyleringen av prolin och lysin inte kan äga rum. Leder till svaga fibriller som saknar kovalenta tvärbindingar = bristande kollagensyntes och följdaktligen degenerering av bindväv.

Retikulära fibrer, elastiska fibrer: funktioner, var finns de?

Retikulära

Består huvudsakligen av kollagen typ III och formar vidsträckta nätverk runt de parenkymala cellerna i ex. levern och de endokrina körtlarna. De retikulära fibrerna är även rikliga i stommen för hematopoetiska (blodbildande) organ ex. mjälte, lymfkörtlar och röd benmärg. Syftet är att verka stabiliserande och formande.

Elastiska

Består av glykoproteinet fibrillin och proteinet elastin.

Elastiska fibrer är tunnare än kollagenfibrerna och formar ett glest nätverk inflätat med kollagenbuntar i organ som utsätts för mycket böjning och sträckning ex, väggar på stora artärer. (Öronen)

Grundsubstans: definition, innehåll, funktioner.

- Den gelé som alla fibrer och celler ligger i. Fyller rummet mellan celler och fibrer i bindväv
- Eftersom det är trögflytande kan det både funka som ett smörjmedel och en barriär för fiender
- Viktig för diffusion av näringsämnen, O₂ och andra molekyler till och från cellen
- Består av proteoglykaner, GAGs (glukosaminoglukaner) och multiadhesiva glykoprotein

- Beroende på vävnadstyp finns det olika mycket av dessa molekyler ex. mycket proteoglykaner i brosk och lite i lucker bindväv.

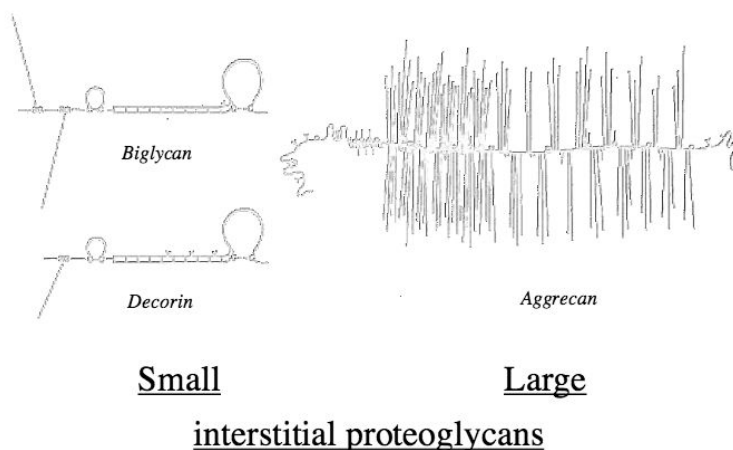
Proteoglykaner: Principiell uppbyggnad, olika proteoglykantyper, exempel på PG och deras sammansättning, lokalisation, möjliga funktioner. Vad ger PG deras speciella egenskaper?

Proteoglykaner (PG) är stora makromolekyler i grundsubstansen som är viktig för de fysikaliska egenskaperna i brosk och andra bindvävstyper (det som gör att brosk t.ex tål tryck). PG syntiseras i cellen och tar sig ut genom exocytos. Extracellulärt har PG andra funktioner än bara struktur. De kan även hittas i basalmembran och på cellmembranet som (co)receptorer.

En PG består av en central proteinkärna, från vilket det sticker ut kolhydratsidogrupper (GAGs = glukosaminglykaner) som borststrån. Ett exempel på en PG är aggrecan som är den dominerande proteoglykanen i brosk men hittas också andra vävnader så som senor och aortan. Andra PGs kan vara biglycan och decorin m.fl.

Proteinstommen i proteoglykaner gör att den kan skiljas åt samt interagerar med andra makromolekyler. Kolhydratkomponenterna dominerar och ger PG dess speciella egenskaper. Sidokedjorna av GAGs är kraftigt negativa och drar till sig vatten. Detta är viktigt för fuktandet av vävnader och påverkar transport av metaboliter m.m.

Aggrecan är en mycket stor PG som kan bilda superkomplex med hyaluronan (HA) som är en GAG.



Glykosaminoglykaner: exempel på olika GAGs, principiell uppbyggnad.

Hyaluronan: funktioner? Interaktionen hyaluronan-aggrecan.

GAGs består av repeterande disackaridenheter vanligtvis en *uronsyra* (kan vara glucuron eller iduronsyra) och en *n-acetyl-hexoamin* (kan vara glukosamin eller galaktosamin). GAGs är **oftast** sulferade och är ofta väldigt negativt laddade, polyanjoniska, pga kolhydrat- och sulfatgrupperna. De bildar en lång kedja då de repellerar varandra och då inte kan trassla ihop sig. Det är den negativa laddningen som leder till att de repellerar varandra och håller kvar vatten vilket skapar gelén. Det är därför grundsubstans har den konsistens den har.

GAG som sidokedjor i proteoglykaner:

- Skapar den starka polyanjoniteten i PGs.
- gör att vatten hålls fast, står för vävnadens hydration och vävnadens motståndskraft.
- har inflytande över diffusion- och transport-processer i vävnader.

Typen av GAG bestäms av monosackaridkomponenterna och huruvida de är sulferade eller inte. Exempel på GAG-molekyler är HA, CD, DS, KS m.fl (se bild).

Hyaluronan (HA) säger man är inte en "riktig" GAG då den inte har en proteinkropp. Den är dessutom inte sulferad. HA och Aggrecan kan aggregera till en stor "superkomplex". Detta på grund av att aggre-can starkt binder till HA, 100 aggre-can kan binda till en HA-kedja.

Hyaluronan har en viktig funktion i ledvätska då den smörjer, den är även viktig i broskvävnad då den har stötdämpande funktioner. Hyaluronans stora förmåga att ta upp vatten utnyttjas bl.a i kosmetiska ingrepp i huden för att t.ex släta ut rynkor, (restylane).

Multiadhesiva glykoproteiner: ex. fibronectin. Fler exempel?

Multiadhesiva glykoprotein är liksom proteoglykanerna ett protein med kolhydrater vidhäftade. Viktig funktion att adherera substrat (signalmolekyler) till cellen. Speciella genom att de har RGD-sekvens som gör att de kan binda till cellytor utöver deras förmåga att binda till andra makromolekyler. Glykoprotein är viktiga i cell/matrix-adhesion. Exempel är fibronectin, laminin och temascin. Alla är väldigt olika – inte släkt med varandra – men har liknande egenskaper.

Fibronectin

Fibronectin är cellyteprotein på de flesta celler av mesenkymalt ursprung. Finns även i vissa basalmembran, blod plasma och i extracellulärmatix. Är ett gigantiskt glykoprotein som utgörs av A- och en B-subenhet och existerar i olika varianter p.g.a. alternativ splicing. Har

flera olika bindingsplatser för kollagen, fibrin, proteoglukaner och integriner och organiserar därför vävnaden (RGD-sekvensen).

“Fibronectin plays a major role in cell adhesion, growth, migration, and differentiation, and it is important for processes such as wound healing and embryonic development.^[1] Altered fibronectin expression, degradation, and organization has been associated with a number of pathologies, including cancer and fibrosis”

Laminin

Första extracellulära proteinet i embryot, närvarande i basalmembranet

Tenascin

Också ett embryonalt protein som är viktigt, dyker upp i samband med läkningsprocesser. (När kroppen ska laga vävnad tar de till fundamentala utvecklingsmekanismer som den använde under embryonalutvecklingen.)

Begreppet cell-matrix-interaktion: Vad är vitsen med CMI. Vilka skeenden kan påverkas. Hur och var sker det, mellan vilka komponenter. RGD-sekvens, integrin-receptorer, integriners struktur, lokalisation.

Cell-matrix-interaktioner

Extracellulära makromolekyler påverkar och reglerar **intracellulära** processer

- Specifikt – viss molekyl ger viss reaktion på en viss cell, annan molekyl ger kanske ingen reaktion alls eller reaktion på annan cell
- Reproducibelt – varenda gång den här typen av molekyl binder till en viss typ av cell i ett visst utvecklingsstadium ger den samma typ av effekt.

All cellulär aktivitet under utvecklingen, vävnadsremodelering, sårhäkning och tumörbildning är på något sätt påverkad av olika matrixkomponenter. Adhesiva glykoproteiner spelar en viktig roll som aktiv substans i cell matrix interaktionen.

- Ännu ett sätt att styra cellulär aktivitet (utöver hormoner och tillväxtfaktorer)
- Lokala makromolekyler i ECM (ex fibronectin, laminin, tenascin) binder till speciella receptorer, integrins, på cellytor – ger signaltransduktion i cellen – liganden förs vidare
- Fibronectin osv har en speciell aminosyrasekvens någonstans i makromolekylen sitter den här speciella aminosyrasekvensen, den binder till speciella receptorer på cellytan som heter integriner - det är en familj, integrinfamiljen.
- När då makromolekylerna som är ligander binder till integrincellen så ger det en signaltransfussion in till cellen (som att trycka på ringklockan)

- Ligand = ligerat

Cell-matrix-interaktioner betydelse:

- *Adhesion* – celler binder oftast till mer än en matrixmolekyl i bindväven = bidrar till adhesion
- *Proliferation* – cellerna behöver vara bundna till substrat för att kunna dela sig= ökat antal celler.
- *Migration och spridning* – för att cellen ska kunna röra sig längre sträckor under utvecklingsprocessen måste de binda till molekyler i ECM, ex under mesenkymalutveckling eller läkningsprocesser där de ska bilda ny vävnad på ett skadad ställe.
- All aktivitet under utveckling, vävnadsombildning eller sårsläkning
- Tumörbildning
- Integrins:
 - Familj av receptorer som är uppbyggda av alfa och beta-kedjor och finns på cellytan. Binder intracellulärt till cytoskelettet.
 - Finns 14 alfa och 9 beta-kedjor som ger stor variation
 - **Binder svagt** och finns därmed i hög koncentration (jämfört med hormoner som binder starkt, men få receptorer).
 - En specifik integrin kan ha multipla ligander = en specifik ligand kan binda till fler olika integriner → Binder brett.
 - Alla molekyler med RGD-sekvens (Arg-Gly-Asp) kan binda till integriner – väldigt centralt för cell-matrix-interaktioner.
 - Även andra molekyler (ex kollagen/fibronectin) kan binda till integriner.

Nedbrytning av bindvävskomponenter: När och varför. Hur. Extra/intracellulärt.

Bindväv och dess makromolekyler kan brytas ner naturligt genom turn-over eller patologiska omständigheter (t.ex parodontit).

Det sker två huvudsakliga steg vid nedbrytning:

- **Extracellulärt** → Kollagenfibrer bryts först ner extracellulärt, cellerna skapar sedan fragment som bryter ner ECM-komponenterna till mindre fragment.
- **Intracellulärt** → Fragmenten tas sedan in för att helt och hållet brytas ner av lysosomerna.

Cellen kan alltså inte ta in hela kollagenfibrer då det är för stora. Istället skickas metall-matrix- proteaser som är enzymer som bryter ner och sedan skickar in fragmenten in i cellen. Vid nedbrytning av kollagen är det kollagenaser som klipper upp kollagenet på ett enda ställe, en bit bort från karboxylterminalen. Vanliga proteaser klarar alltså inte detta utan det blir specifika kollagenasers uppgift.

Matrixmetalloproteasfamiljen: definition, egenskaper, funktioner, pro-enzym, kollagenas(er), TIMPs.

Metall-matrix-proteaser

- Enzymfamilj som är protein-degraderande (nedbrytande) som är viktig för turnover (nedbrytning/uppbyggnad=omsättning) i ECM.
- Aktiv mot ALLA extracellulära makromolekyler och produceras av många celltyper.
- De syntetiserar som inaktiva pro-enzym som sedan klipps av vilket ger aktivering
- Regleras av TIMPs (tissue inhibitors of metalloproteases). Det finns 4 olika TIMPs och aktiviteten är beroende av zinkjoner (METALLOproteaser).
- Viktigt att kunna reglera MMPs så att de inte bryter ner hejvilt

Kollagenaser är enzym som degraderar kollagen eftersom normala proteaser inte kan gör det. Dessa (MMP-1, MMP-8 och MMP-13 som också tillhör matrix metalloproteaser) skär kollagenmolekylerna klipper $1/4 - 3/4$ från ändarna -> alfakedjorna tvinnas upp-> kollagen denaturerar -> tappar sin tertärstruktur-> då kan andra proteaser börja bryta ner. Då förstörs kollagenet per automatik.

Vanliga proteaser kan alltså inte bryta ner kollagen från början, det måste vara kollagenaser som startar nedbrytningen. Andra MMPs är enamelysin (MMP-20) som är viktig vid amelogenesis. Totalt har man hittat 28 st MMPs!

Nedbrytning av PG och GAGs: Hur sker det, sjukdomstillstånd som kan uppkomma.

Proteinkedjan i *proteoglykanen (PG)* bryts ner av matrix-metallo-proteaser (MMP) och andra enzymer.

GAGs bryts ner av glykosidaser (en typ om lysosom) så som hyaluronidase, chondroitinias osv. Fun fact: Hyaluronidase hittas i spermier då det behövs för spermien att kunna bana sin väg. Detta kan köpas "på burk" i form av tjurtestiklar. Hyaluronidase används också som ämne inom skönhetsingrepp.

Sjukdomstillstånd kan uppkomma genom ärftliga lysosomdefekter eller mutation för genen som kodar för glykosidaser. Detta kan leda till ansamlingar av GAGs i lysosomerna eftersom att de då inte klarar att bryta ner GAGsen och det i sin tur gör att cellen blåses upp som en ballong. Exempel på sjukdomar av detta är Sly syndrome* som ger upphov till dvärgväxt, kraniofaciala missbildningar, tidig död m.m. Allt detta pga att beta-glucuronidase inte finns.

**Syndrom = symptomkomplex, sjukdomstillstånd som förr i tiden identifierades av en viss typ av analytiker, alla är namngivna efter deras uppfinnare (eponym – uppkallade efter uppfinnare).*

Fettväv av två slag: skillnader i uppbyggnad och lokalisation, celler, funktioner, fettväv som ett endokrint organ.

Vit fettvävnad

Vit fettväv är så kallat uniloculär, vilket betyder att en stor fettdroppe fyller ut så gott som hela adiopocyten. Utgör ca 15-20% procent av mannens kroppsvikt och ca 20-25% av kvinnans. Andra celldelar klämda mot membranet.

Funktion:

- Energilager
- Stötdämpare(rumpan)
- Värmeisolering(fettlager)
- Fylla ut tomrum(benmärgen)
- Sekundära könskaraktärerna(ser olika ut efter pubertet)
- Endokrint producerar vit fettväv t.ex. östrogen (kvinnligt könshormon) samt leptin, vilket signalerar till hypothalamus om huruvida kroppen svälter eller ej.

Brun fettvävnad

Finns hos nyfödda barn och djur som går i ide (hibernerande djur), en lagring för fett som värmereserv. Innehåller fett, men tillskillnad från vita så är det många membranbundna vakuoler med fett i. Brun fettväv är multiloculär, alltså har flera fettdroppar.

Genomsatta av blodkärl. När dessa celler förbränner fettet så överförs det direkt till värme, som då håller blodcirkulationen vid lämplig och trevlig nivå. Fungerar som värmeväxlare. Har många mitokondrier, via dessa bildas värme. Cytokromer, proteiner som innehåller järn, finns i mitokondrierna och det är de som ger fettets sin bruna färg.

Brosk av tre typer: skillnader i uppbyggnad och lokalisation. Matrix betydelse, chondroblaster, chondrocyter i lacuner, isogena cellaggregat, perichondrium, interstitiell vs. appositionell tillväxt.

Cellmässigt består all typ av brosk av chondrocyter vilka ligger i laguner och ECM består framförallt av kollagen, men även komponenter som proteoglukaner, GAGs och glykoproteiner. Chondronectin binder till GAGsen. Eftersom brosk är avaskulärt regenereras det dåligt. Skadat brosk ersätts vanligtvis av tät bindväv istället för nytt brosk.

Hyalint brosk - vanligaste brosket i kroppen. Det är ofta lite genomskinligt då det innehåller få celler och lite fibrer (Kollagen typ 2 finns i hyalint brosk). Det förekommer på ledytorna som ledbrosk.

Elastiskt brosk - liknar hyalint brosk men innehåller mer elastin, som gör att brosket blir mer elastiskt. Hittas i öronsnibben och struplocket.

Fibröst brosk - (även kallad trådbrosk), befinner sig i gränslandet mellan tät bindväv och hyalint brosk. Innehåller mycket kollagena fibrer (kollagena typ 1) som gör det motståndskraftigt och starkt. Det förekommer där det behövs tåligt brosk, så som i käkleden och mellan kotorna i ryggen.

Isogena cellaggregat är aggregat bestående av upp till 8 chondroblaster. Dessa producerar broskens extracellulära komponenter.

Perichondrium är en tät bindväv som täcker all brosk förutom den i rörliga leder. Detta är viktigt för broskens blodförsörjning och hjälper även till vid differentieringen (klyvning, uppdelning).

Allt brosk härstammar från embryonalt mesenkym och broskbildningsprocessen kallas för chondrogenesis. Differentiering till broskbildande celler kallas chondroblaster, vilka bildar ECM. Chondrogenesen sker inifrån och ut, centralt belägna celler är cyter och perifert belägna är blaster. Det yttersta på mesenkymet utvecklas till perichondrium. Vidare tillväxt av brosk tillskrivs interstitiell tillväxt (mitotisk delning av existerande kondrocyter, vilket sker i t.ex epifysplattor) samt appositionell tillväxt (då perichondriella celler differentieras.)

Wiki:

Kondrocyter är den celltyp som finns till största delen i brosk (ca 90% av cellmängden), resterande celler är epitelceller runt vävnaden samt stamceller i vävnaden. Kondrocyter har själva alla egenskaper som krävs för att kunna bygga upp brosk.

De ligger utspridda i en fast gelliknande substans som kallas matrix, och består av bl a fibrer (framför allt kollagen). Kondrocyterna utsöndrar kollagen och sköter om matrisen.

Kondrocyter: Celler som ligger enskilda eller i grupp (isogena grupper) i hålrum (lakuner) i broskmatrix. Kondrocyterna bildar matrix. Brosket tillväxer antingen genom att gamla kondrocyter förökar sig och bildar nytt matrix (interstitiell tillväxt), eller genom att nya kondrocyter bildas från kondroblaster i perikondriet och att dessa sedan bildar nytt matrix (appositionell tillväxt). Kondroblaster har bildats ur mesenkymceller. I unga år sker tillväxten huvudsakligen som interstitiell tillväxt (speciellt epifysplattor & ledbrosk), medan appositionell tillväxt startar senare.

Benbiologi

Ungefärlig vävnads-sammansättning: oorganist-organiskt. Rörben, platta ben, diploë.
Begreppen: cortex, trabekulärt ben, spongiöst ben, filtben, lamellärt ben, periostala/endostala ytor, osteoid.

Ben består till 65% oorganiskt material (minerkristaller) och 35% organiskt material (kollagen, proteoglykaner m.m.).

Det har alltså samma mineralinnehåll som andra bindvävstyper i kroppen. Det har även samma mesenkymala ursprung och även här är det ECM som bestämmer benets egenskaper.

Ben har 3 huvudsakliga funktioner:

- Mekanisk – Kroppens rörelseapparat, hävstänger som musklerna drar i
- Skyddande – ex. kraniet skyddar stor/lill-hjärnan, kotpelaren skyddar benmärgen, bröstkorgsben skyddar lungor, hjärta
- Metabolisk – Största upplagringsplatsen för kalcium och fosfat

Rörben – Tubular bones

- Tibia, femur, fingrar och tår
- Bildas genom *endocondral benbildning/ossifikation*
 - Kroppen gör en broskmodell av benet, vilket blir invaderad av osteoblaster. Då börjar benbildning och brosket byts ut mot ben.

Platta ben – Flat bones

- Skallben, scapula, mandibeln, maxillan
- Bildas genom *intermembranös benbildning*
 - Mesenchymalbindväv som börjar kondenseras->bildar matrix->mineraliseras. Osteoblaster differentieras direkt från mesenkymet och börjar benbildningen. Ben bildningen börjar vid så kallade ossifications center, ex foramen mentale i mandibulan.

Diploë

The diploe houses and protects the red bone marrow only found in hip bones, ribs, sternum, vertebrae, and ends of long bones, in adults.

Cortex är det yttersta lagret av ben och är kompakt. Det utgör 80% av benets totala massa och gör att benet fungerar mekaniskt och skyddande. Benets metabola funktion utgörs främst av det spongiösa benet.

Trabekulärt ben är ett annat ord för spongiöst ben och ligger innanför benets cortex (det kompakta benet). Det spongiösa benet stabiliserar och absorberar stötar från det kompakta benet. Anledningen till att stora delar av de metabola processerna äger rum i det spongiösa benet är pga ytan per benmassa är betydligt större där.

Filtben – Woven bone –

- Ungt oorganiserat ben
- Det byggs upp snabbt huller om buller, slumpmässig fördelning av kollagenfibrer.
- Uppkommer vid ben läkning efter skador, första benet som bildas
- Utvecklas så småningom till lamellärt ben
- Filtben innehåller mindre mineral och mer osteocyter än sekundär vävnad.

Lamellärt ben – lamellar bone – sekundärt ben

- Moget ben som är uppbyggt av flera lager av benvävnad, lameller.
- Båda kompakt och trabekulärt/spongiöst ben är uppbyggt av lameller.
- Lamellerna är organiserade parallellt till varandra eller koncentriskt runt en cirkel, med kollagen typ 1 i varje lamell.

Periosteum (den periostala ytan) är benets yttre yta och består av kollagenbuntar (Sharpey's fibrer som binder ytan till benet) och fibroblaster. Den inre ytan av periosteum innehåller mesenkymala stamceller, vilka differentieras till osteoblaster/odontoblaster. Detta är viktigt vid bentillväxt och reparation.

Endosteum (den endostala ytan) är benets inre sida. Detta är ett tunt lager av bindväv som innehåller osteoblaster och osteoklaster. Funktionen av periosteum och endosteum är att ge näring till benmassan och kunna tillverka nya osteoblaster vid behov.

Osteoid är den substans som osteoblasterna bildar, alltså kollagen typ I och matrixprotein. Är alltså omineraliserat ben, och kan hittas mellan osteoblasten och den mineraliserade benvävnaden.

Periost – endost. Benmärg.

Periost - (den periostala ytan) är benets yttre yta och består av kollagenbuntar (Sharpey's fibrer, som binder till ytan på benet) och fibroblaster. Inuti periostet finns mesenkymala stamceller vilka differentieras till osteoblaster. Detta är viktigt vid bentillväxt och reparation. Periostet har 3 lager.

- Innersta lagret : “cambium lagret” med osteoblaster och lining celler*.
- Mellersta lagret : lager med blodkärl

- Yttersta lagret : Fibröst brosklager

Endost - (den endostala ytan) är benets inre sida, alltså in mot benmärgen. Detta är ett tunt lager av bindväv som innehåller både osteoblaster och osteoclaster. Endostala ytan består av två lager.

- Inre lagret: "Cambium lager", med osteoblaster och lining celler.
- Yttre lagret: Ett lager blodkärl.

Periosteum och endosteum finns till för att kunna ge näring till benmassan samt kunna tillverka nya osteoblaster vid behov. Alla ben har inte båda lagren. T.ex mandibeln har bara periostalt ben.

Benmärg: fyller ut hålrummet i det spongiösa benet och innehåller stamceller för blodbildande celler (hematopoetiska stamceller, röd benmärg) samt osteoblaster och osteoclaster. Vit benmärg innehåller adipocyter** och hjälper till vid fettmetabolism och som energireserv. "Fyllnadsmaterial" i benet. Ju äldre man blir desto vitare ("gulare") benmärg.

**Lining celler : kommer ursprungligen från osteoblaster men är platta. Har kontakt med varandra via gap junctions och skickar signaler via benets canaliculi. Dessa celler är dock relativt oaktiva men har med den direkta calciumutsöndringen att göra om halten av calcium är låg i blodet och att skydda benet från kemikalier.*

***Adipocyter = fettceller, specialicerade på att lagra fett i form av triacylglyceroler.*

Osteon, Haverska system, benlameller av olika typ, Haverska & Volkmanns kanaler, lacuner, canaliculi.

Osteon/haverska system är en struktur i det *laminella benet* (sekundär benvävnad). Osteonet består av en central kanal (*haverska kanaler* vilka innehåller nerver, artärer och vener), *canaliculi* (små kanaler som förbinder osteocyterna i lacunerna med kringliggande lacuner) samt *lacuner* innehållandes *osteocyter*. Har canaliculi som kopplar lacunerna mot haverska kanalen och mot andra lacuner. Ger då upphov till kommunikation och näringsdelning.

Interstitiella lameller uppstår då osteoklasterna bryter ner och osteoblasterna bildar nytt ben. (Rester av tidigare haverska system/osteon kommer att visa sig, men vara ofullständiga. Detta sker t.ex. vid benremodulering.)

Grundlameller är lameller som vid benets ytor är ordnade parallellt med ytan.

Volkmanns kanaler är förbindelser mellan de haverska systemen. De kommunicerar i kanaler som går vinkelrätt gentemot osteonen. (Har få eller inga lameller).

Mineralfasen: kristalltyp, kemisk sammansättning

I ECM i ben finns det också *mineralkristaller* som utgörs av *kalciumfosfat* som heter *hydroxiapatit*, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. Denna kristall är *calcium-different*, vilket innebär att det finns mindre kalcium i den än vad det ska finnas/vad man trodde det skulle finnas. Det är andra ämnen som har slunkit in istället.

Kristallerna har en konstaterad storlek och är belägna längs kollagenfibrerna.

Biom mineralisation – bildas mineralkristaller i en biologisk miljö, där mineralerna påverkas av den biologiska miljön. Cellerna är med och kontrollerar bildningen, ser till att rätt joner pumpas och att pH hålls i rätt nivå. En biologisk cellulär kontrollstation. Exempel på detta är pärlmo, sötvattenspärlor osv.

Organiska matrix i ben: sammansättning, kollagentyper, icke-kollagena komponenter. PG, RGD-innehållande proteiner, osteocalcin med aminosyran Gla, syntet av Gla, tillväxtfaktorer.

Den organiska matrixen, bestämmer/definierar benets morfologi. Den bildas först, dvs innan mineralkristaller som skapar ett stabilt och olösligt 3D-nätverk så att mineraliseringen kan ske. Matrixen bestämmer vilken kristalltyp/storlek/hur fort kristallerna ska bildas. Den har även andra viktiga biologiska egenskaper – innehåller signal/tillväxtfaktorer som ex. TGF-beta och BMP. Matrix bildas enbart av osteoblaster.

Matrix består primärt av protiner:

- *Kollagen 1 (95%) och kollagen 5(5%)*
 - Omfattar 85-90% av all matrix
 - Bidrar till olösligt nätverk och har betydelse för de mekaniska egenskaperna i ben
- *Icke-kollagen(NCP) - NCP:s* – De andra proteinerna som inte är kollagen är de resterande 10-15%. De kallas för NCP (non-collagen-proteins). De är viktiga för exempelvis mineralkristall-induktion, celladhesion(RGD-sekvensen).

Olika typer av NCP makromolekyler som kan hittas i ben:

Osteonectin/spark

- Kvantitativt viktigast dock inte unik för ben – finns i många andra vävnader (ex placentan)
- Ett glykoprotein som binder kalcium.
- Funktionen är okänd. Trots mutation ändras ej benets egenskaper.

RGD-innehållande preoteiner: Osteopontin, BSP

- *Osteopontin* – Osteopontin är en förankringsplats för osteoklaster för igenkänning vad de skall bryta ner. Syntes stimuleras av vitaminD.
- *BSP* –(*Bone Sialoprotein*) negativt laddat sockerderivat med okänd funktion, troligen mineralinduktion?

Gamma-karboxyglutamatsyra (GLA)

- Blodkoagulationsfaktor.
- För hög koagulation kan leda till blodproppar(vanligt bland äldre). Man får då ”blodförtunnande medel”. Medicin som motverkar koagulationsprocessen genom att de är vitamin-k-antagonister (pga enzymet vitamin k satt på en extra karboxylsyra på gamma-kolet). Hämmar gamma-karboxyleringen vilket kommer minska koagulationen.
- Väldigt ovanlig aminosyra

Osteocalcin:

- Litet protein som finns i ben och dentin
- Man kan i blodprov kvantitera mängden osteocalcin, om det läcker ut i blodet i högre halt är det ett tecken på att benet omsätts i för hög takt. = Metabolisk sjukdom.
- Detta är alltså ett hormon som har med *energiomsättningen* i kroppen att göra.
- Varje molekyl innehåller 3 Gla.
- Evolutionellt välbevarat protein, finns över alla typer av arter.
- Syntes stimuleras av vitamin-D

Proteoglykaner: är proteinkärnor/central proteinkedja med GAG-kedjor bundna. Typerna i ben är relativt små och heter decorin (1 chondroitinsulfatkedja om binder till kollagen och styr kollagenfiberbildningen) samt biglycan (2 CS-kedjor).

Tillväxt/signalerings-faktorer: BMP, TGF-B, IGF, FGF, PDGF

Tillväxtfaktorer i ben är TGF-beta, IGF (insulinlike growth factor I och II) FGF (fibroblast growth factor), PDGF (platelet-derived growth factor) samt BMP (bone morphogenetic protein vilka är viktiga i induceringen av ben och brosk)

Osteoblastic lineage: innebörd, betydelse, celler som hör hit. Karakteristika och funktioner för osteoblaster, osteocyter, liningceller. Nyrekrytering av osteoblaster.

Osteoblastic lineage: är sättet som osteoblaster bildas på (även osteocyter och lining-celler). Detta är en differentiering av mesenkymala stamceller under inflytande av BMP. Den första differentieringen är till stamceller för osteoblaster och chondroblastar. Vidare differentiering till osteoprogenitor cells och sedan preosteoblaster sker vid rätt stimulus av tillväxtfaktorer.

Vid vidare stimulering utvecklas preosteoblasterna till mogna osteoblaster och är nu postmitotiska och högdifferentierade, benproducerande celler. Dessa kan senare bli liningceller och osteocyter.

Osteoblaster: Benbildande celler som ligger i grupper på benytan, förekommer alltid i grupp. Består av kubiska celler som har cellkärnan i den mer basala delen av cellen. Det nya benet bildas på ytan av gammalt ben. Osteoblaster är väldigt metabolt aktiva, de har ett välutvecklat ER och golgi samt många mitokondrier. Cellerna kan dock inte dela sig då de är post-mitotiska celler, utan fler osteoblaster bildas genom mesenkymala stamceller istället. Osteoblaster kommunicerar med osteocyter mha massa cellutskott som går in i benet. Förutom att skapa ben är osteoblaster även regulatoriska celler, de har alltså hand om remodulering, tillväxt och degradering av ben. De har specifika receptorer på ytan för hormoner och tillväxtfaktorer (PTH, TGF_β). Osteoblasterna syntetiserar även många tillväxtfaktorer. (BMP, PDGF, TGF-α och IGF) som kan gå till andra osteoblaster (parakrint) eller andra osteoklaster.

Osteocyter: är osteoblaster som “fastnar” i benet under mineraliseringen, 10-20% av osteoblasterna blir osteocyter. De är lågt metabola och tros ha en roll Ca-jävikten i kroppen. Finreglering av calcium lokalt i benet. Funkar även som mekanoreceptorer i benet känner av tryck och rörelser och kan signalerar om benet behöver anpassas och byggas om/på. Osteocyterna ligger i hålrum kallade “lacuner”. Har canaliculi mot haverska-kanaler och mot andra osteocyter/blaster för kommunikation (syncytium).

Lining celler: klär alla benytan och reglerar därför vad som får komma in och ut i benet. De kommer ursprungligen från osteoblaster men har blivit platta. Har kontakt med varandra via gap junctions och skickar signaler via benets canaliculi. Dessa celler är dock relativt oaktiva men har med den direkta calciumutsöndringen att göra om halten av calcium är låg i blodet och att skydda benet från kemikalier.

Nyrekrytering av osteoblaster sker vid rätt stimulus från benmärgen och andra ställen där det finns mesenkymala celler. Cellerna förs då mot stället för beninformation och differentieras vidare till postmitotiska osteoblaster.

Benresorption: osteoclasters ursprung, funktion, lokalisering, utseende, detaljerad mekanism för bennedbrytning.

Osteoclastic lineage beskriver osteoklastens ursprung. Osteoklasterna tillhör monocyt/makrofag-familjen och kommer från mononukleära celler i benmärgen. De är släktingar till hematopoetiska stamceller.

Osteoklaster är vanligtvis de enda cellerna som resorberar ben. Detta är viktigt vid t.ex. *remodellering, vid tandställningar, vid inflammatoriska omständigheter, vid läkning av*

frakturer m.m. De regleras av andra celler och faktorer, t.ex. PTH som får osteoklasterna att bilda osteoclast stimulating factor.

Osteoklasterna är lokaliserade i *Howships lacuner* vilka är gropar som den själv har grävt. Osteoklasterna är stora multinukleära celler (4-20 cellkärnor) med många mitokondrier och lysosomer. Har *zealing zones* som förankrar dem i benet samt en *ruffled border* som är ett veckat membran som ökar osteoklastens effektiva yta gentemot benet.

1. För att resorbera ben binder osteoklaster till osteopontin (som är ett RGD-innehållande protein i matrix) mha integriner.
2. Protoner produceras av karboanhydras i cellen vilket sker genom att CO₂- tas upp och reagerar med vatten vilket ger kolsyra. HCO₃⁻ byts ut mot Cl⁻ extracellulärt och H⁺ binder till Cl⁻ vilket ger en mycket sur miljö i det veckade membranet vilket löser upp benets mineralfas.
3. Den organiska fasen löses upp av lysomala enzymer alltså MMPs.

Benbildning: Anläggning av ben med endochondral respektive intramembranös benbildning, vilka ben, ändamål med olika mekanismer, hur går det till? Osteoblastens funktion.

Benremodellering: Definition, ändamål, hur går det till, var.

Osteogenes är ett exempel på biomineralisation. Det kan ske på två sätt:

Intramembranös benbildning är då osteoblaster differentieras direkt från mesenkym och producerar osteoid, alltså inget mellansteg med brosk. Detta sker i de flesta platta ben, t.ex. i neurokraniet. Startstället för benformationen kallas ossifikationscenter. Den processen påbörjas på grupper av mesenkymala celler differentieras till osteoblaster. Osteoblasterna producerar osteoid matrix vilken förkalkas vilket leder till att vissa osteoblaster fastnar och blir till osteocyter. Ossifikationscentran i benet växer och fuseras tillslut ihop och ersätter den ursprungliga bindväven på stället.

Endochondral benbildning sker i tubulära ben, alltså långa och korta ben. *En broskmodell av benet bildas först*, vilket succesivt ersätts med benvävnad. Endokondralplattor ersätts dock inte förrän i tonåren, och det är där som benet växer i längd.

Den första benvävnaden börjar som en krage runt diafysen av broskmodellen. Denna bildas av osteoblaster i perichondriet. Kragen gör att brosket under degraderas och brosket börjar svälla upp och förstora sina lacuner. Vidare förkalkas vävnaden. Chondrocyterna dör och broskmatrixen ger upphov till ett poröst 3D-nätverk som blodkärl från perichondriet kan penetrera in i vilket leder till att osteoprogenitor cells in i den porösa vävnaden.

Osteoblasterna fäster sedan till den förkalkade broskvävnaden och *producerar primär benvävnad*. Nu har ett primärt förbenningscenter bildats. *Sekundära förbenningscenter* bildas

senare i epifyserna, men växer inte hela vägen in till diafysen. Detta går till på ungefär samma sätt. Området mellan benepifysen och bendiafysen kallas *epifysplattor* och består fortfarande av aktivt brosk som tillväxer i längd. Då även den vävnaden är ersatt av benvävnad i tonåren kan benen inte tillväxa ytterligare.

Benremodellering är då ben tas bort lokalt och ersätts med nytt ben. Detta är ett sätt att förnya benvävnad och anpassa vävnaden till nya fysiska behov. Remodelleringen sker kontinuerligt och *karakteriseras av en koppling mellan osteoblaster och osteoklaster*. Processen regleras av ett stort antal faktorer, såväl lokala som systemiska.

Kontroll av benmetabolism: begreppen endokrin – parakrin – autokrin, hormoner (systemiska faktorer) av speciellt benmetaboliskt intresse,

Benmetabolismen regleras av samma faktorer som kontrollerar normal osteogenes, remodellering och regeneration. De flesta processer äger rum mha osteoblasten.

Endokrin påverkan är en systemisk kontroll av hormoner. Ämnet produceras någonstans och *förflyttas* i kroppen för att påverka celler någon annanstans. Exempel är PTH, insulin, könshormon, TH m.fl.

Parakrina och autokrina signaler påverkar celler *lokalt*. Parakrina signaler påverkar celler av en *annan typ lokalt* (exempel BMP, IGF) och autokrina signaler påverkar den egna *cellen* som att sända ut signal i sig själv.

PTH står för parathyroidhormon och stimulerar bennedbrytning. Osteoblaster har receptorer, och de måste därför vara närvarande för att osteoklasterna skall kunna bryta ner ben. Vitamin D metaboliseras till ett hormon i lever och njure. Det har sedan en liknande effekt som PTH, alltså att bryta ner ben.

Calcitonin (CT) är en liten peptid som påverkar osteoklaster till att *stoppa* bennedbrytning. Tillväxthormon (growth hormone, GH) är viktigt för att upprätthålla en normal benmassa.

Leder: olika typer, ledytor, ledytebrosk, leddisk, ledkapslar, synovialvätska, synovialmembran.

Leder delas in i *diarthroser* vilka tillåter rörelse samt *synarthroser* vilka inte innehåller rörelser. Det finns 3 typer av synarthroser → synostoser (ben möter ben), synkondroser (ben sammanlänkas genom hyalint brosk) samt syndemoser (ben sammanlänkas genom annan bindväv).

Ledytor är änden på epifysdelen av benet.

Ledytebrosk finns på ledytorna. Det är hyalint brosk som bland annat ger en viss

stötdämpande effekt.

Leddisk är lager av fibröst brosk.

Ledkapslar omsluter ledhålan och ser till att den inte ”går ur led”. Består av ett fibröst lager och ett synoivalmembran.

Synoivalvätska bildas av synoivalmembranet och smörjer leden, minskar friktion samt innehåller ämnen så som näring och syre.

Synoivalmembranet är en del av ledkapseln och utsöndrar synoivalvätska och hyaluronan som är en GAG.

Osteopatologi: innebörd av och möjliga orsaker till osteogenesis imperfecta, rakit, osteomalaci, osteopetros, osteopeni, osteoporos.

Osteogenesis imperfecta är ett samlingsnamn på tillstånd då kollagen-genen har blivit muterad, vilket leder till ben-defekter (och en rad andra också, t.ex. dentin i vissa fall).

Rakit, eller engelska sjukan är ett tillstånd av låg mineralhalt i utvecklat ben, vilket beror på vitamin D, Ca eller fosfor-brist). Ger upphov till ett spräckligt malformerat ben.

Osteomalacia är den vuxna varianten av rakit, vilket inträffar efter att tillväxtplattorna har slutits. Jämvikten mellan benresorption och benbildning leder till *osteopenia* (för lite ben) eller *ostepetrosis* (för mycket ben). *Osteopetrosis* kan vara en följd av att osteoklaster inte fungerar. Eftersom även benmärgen förbenas leder det till anemi. *Osteopeni* är ett tillstånd av större bennedbrytning än bildning. Leder till osteoporosis.

Osteoporosis är ett resultat av osteopenia. Är ett luckert ben som lätt frakturerar. Kan vara ett resultat av t.ex. ålder.

Muskelvävnader

Tre typer av muskulatur: lokalisation, egenskaper, cellernas utseende, regenerationsförmåga.

Skelettmuskler, hjärtmuskler, glatt muskulatur

Skelettmuskler - tvärstrierad, långa och smala muskelfibrer, flera kärnor längs kanten på cellerna. Kan regenerera mha satellit-celler. Styrs viljemässigt. Finns överallt i kroppen. Gör att vi kan röra oss.

Hjärtmuskler - tvärtstrierad, förgrenade muskelfibrer med en kärna i mitten. Kan inte regenerera utan läker till ärrvävnad. Finns i hjärtat.

Glatt muskulatur - inte tvärstrierad, ogrenade, spolformade celler med en cellkärna i mitten. Ej viljestyrda med kan innerveras av både noradrenalin/adrenalin och acetylcholin. Finns i alla inre organ.

Skelettmuskel: organisation, bindvävsskikt, flerkärniga, cellernas utseende, satellit-celler, olika fibertyper (typ I, IIa, IIb), vascularisering, innervation, motorändplattor, motorisk enhet (motor unit), muskelspolar.

Muskelfibrer som buntat ihop sig → fascikler, formar hela muskeln.

Bindvävslager

Epomysium omger hela muskeln.

Perimysium omger fasciklerna.

Endomysium omger varje enskild muskelfiber.

Muskelfibrerna är uppbyggda av långa cylindriska celler med *många kärnor perifert (fler kärninga)*, cellerna är tvärstrimmiga och oförgrenade.

När embryonalt mesenkym differentieras till myoblast så slås inte alla muskelceller samman utan vissa bildar satellitceller i närheten av muskelfibrerna. Satellitcellerna är muskelcellernas stamceller, beredda att dela sig och bilda nya muskelceller vid en skada.

Olika fibertyper

Typ I-fibrer → långsamma röda *oxidativa* fibrer. Innehåller mycket mitokondrier och myoglobin som binder syrgas. Viktiga för långsamma ihållande kontraktioner vilka behövs i t.ex. ryggmuskler för att stabilisera hållningen.

Typ IIa-fibrer → snabba *oxidativa-glykolytiska* fibrer. Innehåller mycket mitokondrier och myoglobin men även glykogen. Anpassade för relativt *snabba kontraktioner* men tröttnas relativt snabbt ut.

Typ IIb-fibrer → extremt snabba *glykolytiska* fibrer. Utför mycket snabba kontraktioner men tröttnas ut mycket snabbt. Musklerna är ofta små, t.ex. ögon, fingrar och tår.

Vaskularisering (förekomst av blodkärl, syresättning osv) sker mellan endomysiet.

Större blodkärl finns i perimysiet runt fasciklarna.

Innervationen av skelettmuskeln sker vid motorändsplattorna, som är en omyeliniserad terminal vid muskelcellytan. Det är här som nervcellen frisätter acetylcholin till muskelcellerna.

En *motorisk enhet* är en nervfibrer och alla muskelfibrer den innerverar. Desto *färre muskelfibrer*, desto *större kontroll* har nervsystemet över finjusteringen. Muskler som inte kräver finmotorik, t.ex. platysma har stora motoriska enheter. Eftersom en muskelfiber bara kan kontrahera helt eller inte alls (allt eller inget) rekryteras endast antalet motoriska enheter som krävs för arbetet.

Muskelspolar är sensoriska receptorer i musklerna. De känner av till vilken grad en muskel är stretchad och ger sensorisk information till centrala nervsystemet för att uträtta t.ex. stretchreflexer.

Hjärtmuskulatur: enkärniga, intercalated discs, mitokondrier.

Enkärnig, förgrenad muskelcell. Cellkärnan hittas i mitten av cellen. Hjärtmuskulatur innehåller mycket mitokondrier eftersom det är celler som kräver mycket energi. Hjärtmuskulaceller sitter ihop via "intercalated discs", alltså förtjockningar mellan cellmembranen. De sammangående diskarna förhindrar att cellerna dras isär vid kontraktioner samt förbinder cellerna elektriskt och metabolt.

Glatt muskulatur: lokalisation, enkärniga, regenerationsförmåga, retikulära fibrer.

Glatt muskulatur är lokaliserad i mag/tarm-kanalen, i kärlväggar, i hud m.m. Fibrerna sitter ofta i olika riktningar, detta för att kunna utföra rörelser åt alla håll. Cellerna har en central kärna, är ogrenade och inte strierade. Både parasympatiskt (acetylcholin) och sympatiskt (noradrenalin) nervsystem påverkar dessa muskelfibrer. Detta för att både kunna öka eller minska aktiviteten efter stimulering. Glatt muskulatur kan regenerera genom att de celler som

finns kvar delar sig. Retikulära fibrer (bindväv) omger varje muskelcell. Detta nät av bindväv leder till att en enskild cells kontraktion sammanförs med de övriga cellerna och muskeln fungerar som en funktionell enhet.

Kärl

Cirkulationssystemets generella struktur. Lymfatiska systemet. Näringsutbyte.

Hjärtat pumpar runt blod.

Artärer leder blod från hjärtat (syrerikt blod på alla ställen förutom i lungkretsloppet)

Kapillärer är mindre blodkärl som säkrar ett näringsutbyte mellan kärl och omkringliggande vävnad. *Vener* leder blod till hjärtat (syrefattigt på alla ställen förutom i lungkretsloppet).

Det lymfatiska systemet är en viktig del i immunförsvaret. Vidare dränerar lymfkärlen vävnad från blod och för den vidare till cirkulationssystemet. Slaggprodukter rensas bort så som döda bakterier, döda celler osv, cancers "autobahn".

Näringsutbytet mellan cirkulationssystemet och vävnaden sker i kapillärer.

Kärlväggens principiella uppbyggnad, olika 'tunikor', endotel, elastiska membraner, media, glatt muskulatur, adventitia, vasa vasorum. Vasomotor-innervation.

Kärlväggen består av flera lager, tre stycken tunikor (= "kappa")

Tunica intima - består av ett endotel och ett "membrana elastica interna", vilket är ett enkelskiktat platt skivepitel som sköter transportreglering samt ett lager uppbyggt av *elastin*.

Tunica media - består av ett kontraktilt lager av glatt muskulatur samt membrana elastica externa. Denna tunika dominerar i massa i blodkärlen.

Tunica externa/adventitia - består av bindväv och stabiliserar kärlen och förankrar dem i omkringliggande vävnad.

	Artärer	Vener
Tunica interna		Formar ofta klaffar
Tunica media	Tjockaste lagret med glatt muskulatur	Kan innehålla muskulatur
Tunica extern	Innehåller bindväv	Tjockaste lagret, innehåller mycket bindväv

Lumen	Liten	Stor
övrigt		Saknar membrana elastica.

Vasa vasorum är kärl som försörjer större kärl, t.ex. aortan. Dessa är så tjocka att de behöver penetreras av mindre kärl som försörjer *externan* och *median*, de behöver mycket näring och syre eftersom att de jobbar så hårt.

Vener har vanligtvis *mer* vasa vasorum än artärer, detta för att de i sig transporterar syrefattigt blod och ofta är större.

Vasomotorinnervation är att stora kärl är försedda med sympatiska nervfibrer som vid utsöndrande av sin transmittorsubstans ger en kärlsammandragning. Substansen måste sprida sig ganska långt, eftersom nerverna inte har direkt kontakt med tunica media.

Olika typer av artärer, olika typ av kapillärer, sinusoider, olika typer av vener.

Jämförelse artärvägg – venvägg.

Elastiska artärer – innehåller mycket elastiska fibrer, t.ex. aorta och stora grenar, stötdämpare.

Muskulära artärer – kontrollerar blodtillförseln till organ genom att kontrahera eller relaxera.

Arterioler – De minsta förgreningarna av artärer och reglerar blodflödet till kapillärnätverken genom att öppna/stänga prekapillära sfinktrar. *Vasokonstriktion*, när arteriolerna kontraherar. *Vasodilatation*, när arteriolerna vidgas.

Kapillärer – är mindre blodkärl som säkrar ett näringsutbyte mellan kärl och omliggande vävnad. De består av ett enda lager endotelceller.

-Kontinuerliga kapillärer – den vanligaste typen av kapillärer. Består av ett endotellager med enkelskiktat skivepitel.

-Fenestrerade kapillärer – tillåter utbyte av större molekyler och finns där detta är viktigt, t.ex. i njurarna.

Sinusoider – är kapillärer med osammanhängande celler. Kan liknas vid en å som mynnar ut i en sjö där blodflödet stannar upp. Finns i lever, benmärg m.fl.

Vener – har ett mycket lågt blodtryck och för blod till hjärtat. Blodet går vanligtvis långsamt, och för att försäkra att blodet går åt rätt håll är venerna försedda med klaffar (i det större venerna från extrimiteter). Muskulaturen som hjälper blodflödet är t.ex. benmuskulaturen.

Venoler – postkapillära vener som sammanslås till större vener.

Nervvävnad

CNS vs PNS. Cerebrum, cerebellum, ryggmärg, kranialnerv, spinalnerv, perifera nerver, ganglier. Ventriklar. Centralkanal. Cerebrospinalvätska.

- CNS (centrala nervsystemet) - cerebrum (storhjärnan) + cerebellum (lillhjärnan) + ryggmärg
- PNS (perifera nervsystemet) - impuls-ledare = kranialnerv + spinalnerv + perifera nerver.

Ganglier är en grupp av nervceller som inte tillhör CNS utan mer eller mindre är perifera. Följer ofta ryggraden men inte alltid, t.ex trigeminusganglion.

Ventrikelsystemet är ett sammanhängande system av hålrum i CNS. Inne i dessa hålrum (ventriklar) finns cerebrospinalvätska, som produceras där.

Centralkanal är ett knappt mm-tjockt rör som ligger mitt inne i ryggmärgen och sträcker sig i hela ryggmärgens längd. Uppåt övergår centralkanalens i hjärnans ventrikelsystem. Centralkanalens vägg bildas av ependymceller och insprängda stamceller.

Cerebrospinalvätska (CSV) kan även kallas "hjärn-ryggmärgsvätska". Det är en färglös vätska som fyller hjärnans ventriklar (kommunicerande hålrum) och flödar runt hjärnan och ryggmärgen mellan hinnorna pia mater och spindelvävshinnan. CSV består av natriumklorid och andra salter. Cerebrospinalvätskan har flera funktioner. Förutom att den agerar stötdämpande och skyddar hjärnan vid mekaniskt trauma, bidrar den till kylning av hjärnan, transporterar näringsämnen till hjärnceller som ligger nära ventriklarna, samt avlägsnar slaggprodukter.

Hjärnhinnor: dura mater, arachnoidea, pia mater

Hjärnan och ryggmärgen omges av tre tunna hinnor, till för att skydda hjärnan mot skador.

Dura mater - ytterst

Hårda hjärnhinnan eller *dura mater*, är den yttersta av hjärnans tre hjärnhinnor och sitter fast i kraniet, och följer till skillnad från pia mater inte hjärnans vindlingar. Dura mater är rik på

blodkärl och bildar de venösa hålrummen varigenom cerebrospinalvätska går ut i blodet. Termen *subdural* betyder under dura mater.

Pia mater - innersta

Mjuka hjärnhinnan eller *pia mater*, är den innersta av de tre hinnorna. Till skillnad från den hårda hjärnhinnan följer pia mater hjärnans vindingar. Pia mater består av bindväv och är rik på blodkärl.

Arachnoidea - mellan

Spindelvävshinnan, även kallad *arachnoidea*, är den mellersta hjärnhinnan, belägen mellan pia mater och dura mater. Hinnan har fått sitt namn eftersom den liknar spindelväv. Mellan spindelvävshinnan och den mjuka hjärnhinnan finns det *subaraknoidala utrymmet*. Detta utrymme innehåller cerebrospinalvätska som produceras inne i hjärnans ventriklar. Hjärnans stora artärer ligger i det subaraknoidala rummet. En blödning i det subaraknoidala rummet kan uppstå efter trauma mot huvudet, kallas då en *traumatisk subaraknoidal blödning*.

Neuron: exciterbarhet, membranpotential, depolarisation, aktionpotential. Perikaryon, axon och dendrit. Unipolära, bipolära, multipolära. Nissl-substans. Axonal transport Na^+/K^+ -pump/ATPas.

Neuron betyder nervceller och de är exciterbara nerver. Det betyder att de kan ta emot en impuls och leda vidare den någon annanstans. Neuron bevarar jongradienten över plasmamembranet genom energi i form av en ATP-driven pump. Det är viktigt att det finns en membranpotential. När nerven får ett stimuli så blir jongradienten motsatt, det sker en "membrandepolarisation". Gradienten jämnas alltså ut, detta sker som en fortplantning över membranet. En aktionspotential är lika med en nervimpuls.

Neuronen är normalt en väldigt stor cell med både en till flera cellkärnor. Cellkroppen kallas perikaryon, det är det som omger neuronens cellkärna(or). Axonet är det som leder nervimpulser till andra celler och dendrit (oftast väldigt många) tar emot impulser från andra celler, (dendron =träd).

Multipolär . Axonen kan då vara väldigt lång.

Bipolär. Axonen lång på båda sidor om cellkroppen.

Unipolär. Nervceller i afferenta nervbanor. Dessa nervceller har per definition inte dendrit, utan två axon, ett perifert och ett centralt. De förekommer i sensoriska ganglier och i många av hjärnans kärnor.

I perikaryonet sker syntesen. Det finns ett väl utvecklad RER (= Nissl-substans). Nissl-substansen deltar i regleringen av proteinomsättningen i nervcellen.

Axonal transport Na^+/K^+ -pump/ATPas

Oftast finns det en axon per neuron och den kan vara väldigt lång. Axonen består av *axolemma* om är "cellmembranet" runt axonen samt *axoplasm* som är själva innehållet/cytoplasman i axonen. Transporten går via microtubuli.

Antergrade - då går signalen "normalt" alltså från neuron till synaps.

Retrograde - en slags bakåtsträvande budbärare, där signalen går åt motsatt håll. Synaps → neuron

Långsam transport - transportera byggstenar

Snabb transport - transmittorsubstanser

Vilopotentialen över axolemman är -65mV. Signalen är beroende av en Na/K-pump som i sin tur är beroende av ATP. Inne i cellen är det låg koncentration av Na⁺ och hög koncentration av K⁺. En aktions-potential är en våg av depolarisation till +30mV som är producerade av en "gate" av skillnad i potential. Så fort vågen dragit över så går axonen snabbt över till vilopotential igen.

Synaps, excitatoriska/inhibitoriska, presynaptisk/postsynaptisk cell, terminal bouton, synapsvesiklar. Neurotransmittorer, acetylcholin, monoaminer, noradrenalin, adrenalin, serotonin/5-HT, dopamin, neuropeptider, substans P, NPY, GABA, NO.

Synaps är en koppling mellan två neuroner.

Det finns två huvudtyper av synapser:

1/ *pådrivande/excitatoriska synapser* - ökar möjligheten/sannolikheten för att en nervimpuls/aktionspotential skall utlösas i det postsynaptiska neuronets initiala axonsegmentet (IS)

2/ *bromsande/inhibitoriska synapser* - minskar sannolikheten för att en nervimpuls/ en aktionspotential skall utlösas i det påverkade postsynaptiska neuronets initiala (axon)segment (IS).

Den vedertagna bilden av en synaps består av en *presynaptisk del* i axonens ände, det *synaptiska gapet* och en *postsynaptisk del* i den andra nervcellen. Ovan ses olika typer av kroppar.

Information från en sådan synaps överförs genom att så kallade *neurotransmittorer* frisläpps från den *presynaptiska terminalen* genom *synapsvesiklar* och som sedan genom diffusion når den *postsynaptiska nervcellen*. När en neurotransmittor binder till en receptor på den postsynaptiska cellen förändras membranpotentialen, vilket kan alstra en *aktionspotential*. Det är *aktionspotentialer* som överför signalen genom nervcellen, den "springer" längst med kroppen.

Det som bestämmer om en neurotransmittor kommer att alstra en aktionspotential är dels vilken typ av neurotransmittor som frisläpps, och dels mängden.

Neurotransmittorer

1. Acetylcholine - Det parasymptiska nervsystemet använder endast acetylcholin som neurotransmittor.

2. Monoaminer - innehåller en amin, manodepressivitet obalans av dessa.

-Noradrenaline

-Adrenaline

-Serotonin

-Dopamine

3. Neuropeptider - liknar proteiner men är mindre

Substance P, neuropeptide Y - bryts ner och tillskillnad från klassiska signalsubstanser inte användas igen.

4. Aminosyror - GABA, glutamat, glycin.

5. Kväveoxid - NO / Lustgas.

(Vissa neurotransmittorer (till exempel *GABA*) hämmar den postsynaptiska nervcellen från att alstra en aktionspotential genom att öppna kloridkanaler. Därmed blir den postsynaptiska membranpotentialen mer negativ, och kommer således längre bort från det tröskelvärde som krävs för en aktionspotential. Andra neurotransmittorer såsom *acetylcholin* och *glutamat* exciterar det postsynaptiska membranet.)

Grå-vit substans. Neuropil, blod-hjärnbarriären. Myelin. Gliaceller: astrocyter, oligodendrocyter, mikroglia, ependymceller.

Vit/Grå-substans

Vit hjärnsubstans (oligodendrocyter) pga. ett fettlager, myelin, som axonerna är inbäddade i. Myelinlagret består av gliaceller → ökar hastigheten med vilken nervimpulser kan förmedlas genom axonerna. *Vit substans* utgör större delen av *de inre delarna av hjärnan* och omges av hjärnbarken, som utgörs av grå substans. I *ryggmärgen* är lägesförhållandet det motsatta, det vill säga att den *grå substansen är innerst* och omges av den vita substansen. Den största mängden vit substans återfinns hos hjärnbalken. *Grå hjärnsubstans (astrocyter, mikroglia)* består till huvuddelen av neuronens kropp och ses som grå vävnad. Här sker större delen av informationsbehandlingen.

Datorliknelse "grå substans är de faktiska datorerna och den vita substansen de kablar som binder samman datorerna och gjorde det möjligt för dem att kommunicera med varandra."

Neuropil

Det nätverk av omyeliniserad axoner, dendriter och glia-cells förgreningar som omsluter cellkropparna i CNS. En synapstat region som innehåller relativt lågt antal cellkroppar.

Blod-hjärnbarriären

Blod-hjärnbarriären → skydd mot bland annat infektion, många av de blodburna kemiska substanser som cirkulerar i kroppen hindras från att nå hjärnan och ryggmärgen tack vare blod-hjärnbarriären. Till skillnad från blodkärl i det perifera blodcirkulationssystemet, som är mycket genomsläppliga, tillåter blod-hjärnbarriären en begränsad upptagning av ämnen i blodet. Ämnen som regelbundet passerar in genom blod-hjärnbarriären till hjärnans extracellulära vätska är syre, glukos och aminosyror. Hypofysen är ett område utan blod-hjärnbarriär och där utsöndras och upptas hormon.

Genomsläpplighet ökar med åldrandet → Särskilt stor ökning har funnits hos patienter med demens.

Myelin

Ett material som bildas av ett tunt utskott från speciella gliaceller som virar sig runt en nervcells axon. Det består av cirka 45% fett, 40% vatten och 15% protein. Myelinet har en isolerande förmåga som gör att en nervimpuls kan *fortplanta sig fortare, 30 m/s jmf 1 m/s*. Myelinbildande celler i *centrala nervsystemet* kallas oligodendrocyter och i *perifera nervsystemet* Schwannceller.

Gliaceller: astrocyter, oligo- dendrocyter, mikroglia, ependymceller.

Gliacellerna ingår i den stödjevävnad som skyddar nervcellerna och förser dem med syre och näring från blodet. I gränsen mellan hjärnans och den övriga kroppens blodcirkulation har en del gliaceller en tätande funktion och bildar den så kallade blodhjärnbarriären.

1. Omger neuroner och håller den på plats
2. Förser neuroner med nutrierter och syre
3. Isolerar en neuron från en annan
4. (Förstör patogener transporterar bort döda neuroner)

Astrocyter → bara i CNS, kvantitativt flest, bidrar till blodhjärnbarriären, kommunicerar med varandra, viktiga nutritionsreglerande funktion bla järn koncentrationen, reglerar vasodilatation. Astrocytomas - vanligaste hjärntumören.

Oligodendrocyter → bara i CNS, mestadels i vit massa, bildar myelin i hjärnan och ryggmärgen.

Microglia → Liten cell med fagocyterande funktion, avlägsnar bland annat resterna av döda nervceller och andra gliaceller, Antigen-presenterande cell, tillhör macrofag familjen härrör ur monocyter, existerar både i grå samt vit hjärnsubstans.

Ependymceller → bildar ett tunt epitelcellsmembran som beklär ventrikelsystemet i hjärnan och ryggmärgens vätskefyllda centralkanal. Specialiserade ependymceller deltar även i produktionen av ryggmärgsvätskan / *cerebrospinalvätska*.

Perifera nerver: nervbuntar med bindvävskapslar, Schwann-celler, myeliniserad/omyeliniserad, myelinskida, afferenta/efferenta nervfibrer, sensoriska/motoriska nerver.

Nervfibrerna är ihopbuntade i nervbuntar som i sin tur är inbäddade i olika lager av bindväv och ofta små blodkärl. Axonerna kan vara beklädda med myelin men det måste inte vara så. *Schwannska celler* (även kallade Neurolemmocyter) är anslutna till, avgränsar och omger axonerna i perifera nervsystemet från närliggande bindväv. Det är dessa gliaceller som producerar myelin och paketerar myelin runt de perifera axonerna. Omyeliniserade perifera fibrer är långsammare och fortfarande omslutna av Schwann-celler men inte av myelinskivor. De är därför inte beroende av den elektriska isolationen som myelin skapar.

Det finns olika sorter perifera fibrer:

- *Afferenta signaler/impulser*: in till ryggmärgen. *Sensoriska nerver*.
- *Efferenta signaler/impulser*: ut från ryggmärgen. *Motoriska nerver*.

Ganglier: sensoriska, autonoma, intramurala, satellitceller, kapsel

Ett ganglion (plural ganglier) är inom neurologin en nervknut *med en bindvävskapsel*, en anhopning av nervcellskroppar i det perifera nervsystemet. Ett exempel på ett ganglion är ganglion spinale som är en ansamling av nervcellskropparna till de sensoriska pseudounipolära nervcellerna, dessa nervceller har till uppgift att föra sensorisk information från periferin till det centrala nervsystemet. Själva ganglionet bildas genom att alla nervcellskroppar lägger sig på led bredvid ryggmärgen, och bildar en anatomiskt avgränsad struktur. Sensoriska ganglier är afferenta (t.ex spinala ryggganglier) medan motoriska är efferenta.

Termen ganglion hänсыftar vanligtvis till det perifera nervsystemet, dock finns det såsom de basala ganglierna som är ett äldre samlingsnamn för ett par strukturer inuti hjärnan.

Det finns *autonoma ganglier* i autonoma nerver och *intramurala ganglier* i väggarna på tarmarna och adrenal cortex (binjuren).

Satellitceller är en form av gliacell som finns i det perifera nervsystemet. Dessa celler bildar ett skyddande lager runt nervceller i spinala ganglion och autonoma ganglier. Satellitceller nära muskelceller kan hjälpa till att reparera skadade muskler genom att differentieras till muskelceller.

Odontogenes & biomineralisation

***Emalj: Generell kemisk sammansättning. Struktur, emaljprismor, Retzius inkrementlinjer, emalj-dentingransen, perichymata, emaljameller, emaljspolar, emaljbusskar.**

Till vikt 97% oorganiskt material, 1-2% organiskt material, 3-4% vatten.

Till volym 90% oorganiskt material, 1-2% organiskt material, 10% vatten.

Oorganiskt material framförallt kalciumhydroxyapatit, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ (ramsan!), men även andra mineraler så som fluor (minst nära emalj/dentingransen och ersätter hydroxidjoner) samt magnesium (ersätter kalcium).

Organiskt material är framförallt emaljprotein, vilka kan delas in i amelogeniner och icke-amelogeniner (så som tuftelin, enamelin, proteaser (MMP-20 m.fl). Finns även en del fetter, förmodligen från rester av cellmembran under utvecklingen.

Emalj är uppbyggt av ett tredimensionellt nätverk av emaljprismor (rods), vilka sträcker sig från emaljdentingransen till kronan (ca 2,5mm) och består av tätt packade kristaller.

Prismorna i en mänsklig tand är nyckelhålsformade kan man säga, men även andra former finns.

Retzius inkrementlinjer löper longitudinellt längs med emaljen och kan ses som olika stadier i emaljbildningen, t.ex. neonatallinjen. Inkrementlinjerna manifesteras som mörkare och ljusare partier och beror på olika mineraliseringsgrad. Det finns även andra inkrementlinjer (cross-striations) som löper vinkelrätt mot emaljprismorna.

Emaljdentingransen är mindre mineraliserad än både dentinet och emaljen. Innehåller *emaljspolar* (odontoblaster som "fastnat" mellan ameloblaster) och *emaljbusskar*, vilka innehåller tuftelin och förankrar emaljen i dentinen. Enligt Ted så pratar de olika språk, emalj och dentin, därför sker dessa små "misstag".

Emaljameller är som sprickor som löper längs med hela emaljens tjocklek och kan uppkomma som tecken på ofärdiga grupper av prismor (innehåller då emaljprotein) eller efter eruptionen som sprickor pga trauma mot emaljen.

Hydroxidapatit, kemisk formel, Ca-deficient, andra joner t.ex. karbonat, F.

Hydroxyapatit i emalj består av HAP-kristaller av en viss storlek och form. Kristallerna är organiserade på ett specifikt sätt i olika typer utav vävnader. HAP bildas under kontrollerade processer och inte slumpmässigt. Mineralkristallerna är tätt packade joner med specifika avstånd och vinklar. I kollagena fibrer bildas små nuklei, i de så kallade *hållzonerna* börjar

små mineralkrystaller att bildas. Mineralinduktion sker genom en heterogen nukleering, dvs att det finns matrixkomponenter som har en speciell laddningsgeometri som påminner om den i de kristaller som ska bildas. Laddningsgeometrin kommer att binda och organisera joner så att kristallbildningen sker.

Det behövs en matrixkomponent exempelvis protein med fosfatgrupp (mycket negativ laddade). Dessa attraherar kalciumjoner som finns i extracellulärvätska, som binds till matrixen. Kalciumjonerna attraherar i sin tur fosfatjoner (kovalent bundna) som attraherar kalciumjoner på nytt osv. På grund av att fosfatgrupperna har en laddningsgeometri som stämmer med den kristall som skall bildas, så fås rätt avstånd. Detta byggs på till en tillräckligt stor kärna som kan växa till i storlek, svårigheten är att få igång kristallbildningen eller att få embryot att växa till i storlek. Matrixkomponenterna har en styrande och regulatorisk funktion. De ickekollagena komponenterna styr, hur fort, storlek, form av mineralkrystallerna. Kollagenet har endast en allmänt orienterande funktion. Den kemiska formeln är $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$.

Hydroxyapatiten är Ca-deficient, vilket betyder att den inte innehåller exakt 10 Ca-joner per molekyl (närmare 9,7 st). Ca-platserna fylls istället ut av karbonat, fluor, magnesium och andra mineral.

Tandanlagets utveckling med olika stadier. Olika cell-lager och celltyper. Vem bildar vad. Cell-cell-signaler, induktion. Differentiering + biomineralisation startar vid cuspspets, sprider sig 'nedåt'. Differentierings-gradienten.

Initiering – där tanden skall skapas. Uppdelning i vestibulärlamina och dentallamina.

Morphogenes – bestämmer tandens utseende genom cellförflyttning och differentieringar.

Histogenes – ger upphov till färdigutvecklad dental vävnad med mineraliserad matrix och cement samt omineraliserad pulpa och periodontium.

Placode – ca v. 6 kommer oralt ektoderm att tjocknas och delas (kallas PEB – primärepitelmembran), vilket invaderar mesenkymet och ger upphov till vestibulärlamina och dentallamina.

Bud stage – ca v. 7. Strax efter att dentallaminan har skapats kommer 20 st tandknoppar att bildas, 10 i varje käke. Innehåller mesenkymala stamceller.

Bud stage – sker under 8-9 fosterveckan. Den primära tandlisten, dental lamina, bildar epiteliala ansvällningar, knoppar (tooth buds), och utvecklas till fem tillväxtcentra – tandorgan – i varje kvadrant som så småningom blir fem mjölkttänder. De orala epitelcellerna profilerar alltså och en förtätning av cellerna orsakad av celldelning kan också ses. Ansvällningarna (tooth buds) kallas för tooth germ och översätts till tandanlag.

Cap stage – ca v. 11. Cellerna börjar lokalisera sig i en dentalfollikel (dental sac) innehållandes oralt ektoderm och ectomesenkymala stamceller, tandpapill, och primary

enamel knot. Emaljorgan (från oralt ektoderm) producerar emalj, dentalpapilla (från mesenkymala stamceller) producerar dentin och papill, och dentalfollikeln (från mesenkymala stamceller) producerar periodontalvävnad.

Early bell – Tandens börjar få sin morfologiska form och histologiska sammansättning. SEK (second enamel knots) bildas, lika många som det finns kuspar i tanden. Dessa styr kusptopparnas utveckling i early bell stage.

cap stage - sker under 10-13 fosterveckan. Epitelcellerna fortsätter att profileras och förtätas i ektomesenkymet och de ansamlade cellerna upphör att dela sig och producera extracellulärmatris. Den del av den ektodermala knoppen som befinner sig mest basalt blir invaginerad av mesenkymet. De mesenkymala cellerna i och runt invaginationen kommer att kallas dental papilla (DP). Dental papilla kommer att ge upphov till dentin och tandpulpa. Själva hättan utgörs av den ektodermala epitelvävnaden och den kallas nu för enamel organ, eftersom emaljorganet kommer att ge upphov till emaljen. Emaljen har ektodermalt ursprung medan resten av tanden har (ekto)mesenkymalt ursprung, som i sin tur har ursprung från neural crest-celler. Den konvexa delen av hättan, outer enamel epithelium (OEE) består av kubiskt epitel och den konkava delen av cylindriskt epitel som sedan kommer att förändras. Tandsäcken, dental sac, bildas av stråk av ektomesenkym och avgränsar dentin- och emaljorgan från övrig bindväv.

- Vid late bell stage. Ömsesidig induktion och differentiering sker från kusptoppen till spetsen på cervical loop tills kronan bildats. När kronorna bildats och mineraliserats kommer tandens rötter att börja bildas. När rötterna hårdnat börjar tandens stödjevävnader att bildas (rotcement, PDL och alveolarben). Därefter bryter den färdiga kronan ut i munhålan. Rotbildning och cementogenes fortskrider tills en funktionell tand med omkringliggande stödjevävnad har färdigbildats.

Reciprocal epithelial-mesenchymal interactions - När preameloblaster (PA) inducerar preodontoblaster (PO) att bli polariserande (PoO) och secernera predentin. Ger signal att polarisera Ameloblasten (PoA) som i sin tur leder till en signal åt ameloblasterna att bli sekretoriska och secernera emalj (SA).

Övergripande jämförelse amelogenes - dentinogenes - osteogenes.

Amelogenesen och Dentinogenesen sker på två fundamentalt olika sätt.

Emalj bildas genom att *primäremalj secerneras av ameloblaster*, vilken sedan ersätts av proteinfattig emalj. Primäremaljen är mineraliserad till ca 30% och bildas i emaljens fulla tjocklek och form. Sekundäremalj är sedan "fullt" kristalliserad. (96%) .

Dentin bildas genom att predentin produceras av *odontoblaster*, vilka först frisätter *matrixvesiklar* för att sätta igång mineraliseringen. Senare i i circumpulpaldentinnet sker mineraliseringen av sig själv. Dentinogenesen sker vidare över hela livet genom sekundär och tertiärdentin.

Osteogenesen kan ske på två sätt. Dels genom en process som kallas *intramembranös benbildning* samt en process som kallas *endochondral benbildning* där benet först byggs upp med brosk som mall.

Odontoblastens ursprung, differentiering, ultrastruktur, aktiviteter vid dentinogenes.

I bell stage kommer odontoblaster *differentieras från ectomesenchymala* stamceller som svar på *signaler från IEE* och detta påbörjas då *IEE blir större och polariserat*. Den ena dottercellen (den *närmast BM och IEE*) vid delning kommer att *bli en preodontoblast* och *den andra kommer att bli en cell i det subodontoblastiska lagret*. Differentieringen karaktäriseras av att *cellen blir längre och polariserad*. Kärnan är lokaliserad basalt. Sekretoriska odontoblaster är *postmitotiska* och celler från det subodontoblastiska lagret differentieras till reparativa odontoblaster vid behov.

Dentinmatrix sammansättning. Kollagentyper, dentinspecifika proteiner, andra NCP och PG. Möjliga funktioner för olika komponenter.

Kollagenmatrix i dentin består av kollagen typ I 85-90% och även mindre mängder kollagen typ V.

Bland ickekollagenmolekylerna (10-15%) finns

- *dentinspecifika protein* (dentinfosforprotein DPP samt dentin sialoprotein DSP, vilka är från samma kromosom och går under namnet DSPP)
 - *proteoglykaner* (decorin och biglycan)
- Kollagenmatrix i dentin består av kollagen typ I 85-90% och även mindre mängder kollagen typ V.

Bland ickekollagenmolekylerna (10-15%) finns

- *dentinspecifika protein* (dentinfosforprotein DPP samt dentin sialoprotein DSP, vilka är från samma kromosom och går under namnet DSPP)
- *proteoglykaner* (decorin och biglycan)
- *Gla-protein* (osteocalcin)

samt tillväxt- och signaleringsfaktorer så som IGF-2, BMP-2, SHH och TGF-beta. DPP tros inducera själva mineraliseringen, osteocalcin är ett hormon som är viktigt för Ca-homeostasen.

Dentinspecifika icke-kollagena-molekylerna är de molekyler som är specifika i dentinmatrix. Annars påminner det ganska mycket om benvävnad. Dock har inte dentin någon turn-over, såsom ben har.

- *Gla-protein* (osteocalcin)

samt tillväxt- och signaleringsfaktorer så som IGF-2, BMP-2, SHH och TGF-beta.

DPP tros inducera själva mineraliseringen, osteocalcin är ett hormon som är viktigt för Ca-homeostasen.

Dentinspecifika icke-kollagena-molekylerna är de molekyler som är specifika i dentinmatrix. Annars påminner det ganska mycket om benvävnad. Dock har inte dentin någon turn-over, såsom ben har.

DSPP-genen. DPP: kemisk sammansättning, primärstruktur, möjlig(a) funktion(er).

DSPP-genen uttrycker *både DSP och DPP*, samt utgörs av 940 aa. Det är alltså en väldigt lång molekyl som sedan klipps i mindre bitar. Det innehåller en mellansekvens som skiljer proteinen åt samt en signalpeptid i början. 489 aa i DPP och DSP ca 370 aa. DPP finns det alltså mest av och utgör mer än hälften av de icke-kollagena-molekylerna.

DPP innehåller framförallt asparagin och fosforserin i en kedja med Asp-Pse, Asp-Pse-Pse samt Asp-Pse-Pse-Pse, och tros inducera mineraliseringen genom att den binder till Ca som i sin tur binder till fosfor etc. En mutation på genen ger upphov till dentinogenesis imperfecta.

DSPP = dentin sialophosphoprotein

DSP = dentinsialoprotein

DPP = dentinphosphoprotein

Bildning av mineralkrystaller, induktion, tillväxt. Heterogen nukleering. Evidens för detta? Möjliga nukleatorer i dentin, emalj, ben.

Mineralinduktion sker genom en heterogen nukleering, dvs att det finns matrixkomponenter som har en speciell laddningsgeometri som påminner om den i de kristaller som ska bildas. Laddningsgeometrin kommer att binda och organisera joner så att kristallbildningen sker.

Det behövs en matrixkomponent exempelvis protein med fosfatgrupp (mycket negativ laddade). Dessa attraherar kalciumjoner som finns i extracellulärvätska, som binds till matrixen. Kalciumjonerna attraherar i sin tur fosfatjoner (kovalent bundna) som attraherar kalciumjoner på nytt osv. På grund av att fosfatgrupperna har en laddningsgeometri som stämmer med den kristall som skall bildas, så fås rätt avstånd och rätt form på den slutliga

kristallen. Allt byggs på till en tillräckligt stor kärna som kan växa till i storlek, svårigheten är att få igång kristallbildningen eller att få embryot att växa till i storlek.

Exempelvis dentin induceras av matrixvesiklar i manteldentinet vilka innehåller en perfekt cocktail för fortsatt påbyggnad. Dessa fastnar i hålrum mellan kollagenfibrerna i de så kallade hållzonerna. Vidare påbyggnad sker enligt ovan beskrivna mekanism, alltså beroende av fosforylerade protein i matrixen, alltså PO₄-grupper (fosfatgrupper) som binder till sig Ca vilket i sin tur binder till sig PO₄. Detta kallas heterogen nukleering, omvärtannat positiva och negativa laddningar som binder.

Indirekt evidens

Flera NCP (icke kollagena protein) och PG's är polyanjoniska, även DPP är extremt negativt laddad. Det ger dessa förmågan att attrahera kalciumjoner och fungera som nukleatorer. Det finns liknande molekyler med liknande egenskaper i många andra mineraliserande system exempelvis i snäckskal.

Predentin innehåller inga negativt laddade molekyler lite PG's men den fungerar inhiberande istället. De molekyler som har förmågan att inducera mineralkristaller transporteras intracellulärt och cescernerats vid mineralisationsfronten. De sammanfaller i tiden, deras extracellulära uppträdande med att inducera mineralkristaller.

Experimentella evidens

Bara genom att använda små kvantiteter av DPP så kan man i lösningar med fysiologiska jonkoncentrationer inducera mineralkristaller som HA. Detta förutsätter att de är immobiliserade till något - exempelvis kollagena fibrer eller agaroskolor.

Nukleaton i dentin tros vara *DPP* (dentinfosfoprotein), i emalj *enamelin* och i ben *BSP* (bone sialoprotein).

Ameloblastens livscykel, ultrastruktur. Olika (primär)emaljproteiner. Proteaser och deras roll.

Tillskillnad från odontoblaster som bildas från ektomesenchymala celler bildas ameloblaster från ektoderm i IEE. I förstadiet är de platta med central kärna.

Inductive stage - De differentieras till preameloblaster och elongeras under inflytande av predentin.

Initial secretory stage – preameloblasterna elongeras ytterligare och blir postmitotiska, polariserade sekretoriska ameloblaster. Innehåller inga Tomes utskott än.

Secretory stage – Ameloblasten får Thomes utskott och sekreterar sin organiska matrix (emaljprotein och enzymer). Ameloblasten har nu sin cytoplasma full av organeller.

Maturation stage – Ameloblasterna minskar i höjd, Thomes utskott försvinner, vatten och organiskt material tas bort och ersätts av HAP. Ameloblasterna blir nu antingen smoothend border (viktigt för jontransporter/jonreglering, buffras PH och OH) eller ruffled border (ökar cellytan så att transporter blir effektiva, transportera bort preemaljens nedbrytningsprodukter eftersom in kalcium och fosfat) och ca 50% av dem dör i apoptos.

Protective stage – emaljmognaden är färdig och ameloblasterna blir kubiska. De finns kvar till eruptionen där den övre emaljen binder till det orala epitelet.

Primäremaljen innehåller amelogenin (signalämnen), amelin/ameloblastin (elongering av kristaller), tuftelin (förankrar emalj i dentin), enamelin (inducerar kristallbildning)samt proteaser (t.ex. enamelysin MMP-20 och kallikrein KLK-4).

Proteaserna är viktiga i steget mellan primär och sekundäremalj då mineralisationsgraden går från 30% till 96%. De är inaktiva men aktiveras då enzym ”klipper” och aktiverar dem. Är zinkberoende.

Cellerna finns perifert i emaljen, det är därför kusparna är klara först. Klar krona men ingen tandhals.

Dentinogenesis imperfecta typ I & II, orsaker. Amelogenesis imperfecta, olika typer, orsaker. Emaljdefekter.

Dentinogenesis imperfecta finns i två typer, typ I och typ II.

Typ I karaktäriseras av en mutation av kollagen, vilket ger ett defekt predentin.

Typ II karaktäriseras av en mutation på DSPP-genen, vilket ger en defekt mineralisering. (Tandens krona trillar bort = defekta stumpar)

Symptomatiska skillnaden på typ 1 och 2 handlar om vart felet i genen sitter, om det produceras lite kollagen osv.

Amelogenesis imperfecta är en emaljdefekt och om defekten är ett resultat av andra sjukdomstillstånd är det ej AGI (måste vara ärftligt).

Det finns uppemot 100 olika typer, som utgör 3 grupper:

-Hypoplastisk defekt ger tunn emalj med gropar men med normal färg. Primäremaljen är defekt. Kristalliseringen fungerar, men inte lika stor volym. Amelogenin defekt beror på en gen på X-kromosomen som heter Xp22. Kan även vara mutation på enamelin.

-Hypokalcificerad defekt är då emaljen innehåller för lite kalcium, vilket gör emaljen mörk och spräcklig. Defekt sekundäremalj.

-Hypomaturation (maturationssteget fungerar inte) där emaljen är mörk och spräcklig. Defekt sekundäremalj. (Kan inte dom komma bort så kan det inte komma mer HAP). MMP-20 och KLK-4 mutation kan orsaka detta.

Syretillgång (Hypoxi), malnutrition, för mycket flour, och trauma kan påverka emaljutvecklingen.

Mjökincisiv, smäll, rötterna slår emot den permanenta tandens emaljorgan, som bildas under mjölkanden. Blir en vit fläck (ingen större betydelse för funktion).

Retzius inkrementlinjer, neonatlinjer.

Bildning av tandens rot. Hertwigs epiteliala rotskida. Bildning av rotens dentin. Cementbildning. Malassez epiteliala nätverk, ursprung, möjliga funktioner.

Roten består av dentin och rotcement, det bildas då kronan är färdigutvecklad.

1. Roten tillverkas av en nedväxt av IEE och OEE (inre och yttre emaljepitel) vilket kallas för HERS (Hertwigs epithelial root sheath).
2. Rotdentin tillverkas av odontoblaster som ligger pulpalt om HERS och de differentieras från signaler av celler i IEE.
3. Genom fortsatt utformning förlorar epitelcellerna i HERS sitt *fäste* (när HERS drar sig tillbaks) vilket stimulerar odifferentierade mesenkymala celler (från dentalfollikeln) att migrera till rotytan som sedan differentieras till cementoblaster som bildar cement.

Malassez epiteliala rester är fragment av HERS som formar ett *nätverk runt roten* och ger upphov till *periodontalligamenten*.

När rotentinets formation blivit initierat försvinner HERS.

Acellulärt & cellulärt cement. Funktion(er). Sammansättning. Cementoblaster, cementocyter, lacuner, canaliculi. Sharpey's fibrer.

Under cementogenesen bildas primärt (acellulärt) och sekundärt (cellulärt) rotcement.

Acellulärt cement innehåller *extensiva kollagener* bildade från fibrer av periodontala ligamenten med få material till cementmatrix. Klär *hela roten*.

Cellulärt cement innehåller cementocyter i lakuner och bildar canaliculi, och finns bara på vissa ställen, så som t.ex. *apex och furkationen*.

Cement är en mineraliserad, kollagen vävnad med ca 45-55% HA. Den är avaskulär och nybildas inte i någon större utsträckning (förutom vid apex).

Periodontalligamentet är en tät bindväv som utgör förbindelsen mellan cement och alveolarben. De delarna som är inbäddade i cementen eller benet kallas för *Sharpeys fibrer* och är i cement mineraliserade (den bit som växer in / sticker in, i just cement är de mineraliserade).

PDL innehåller: Fibroblaster, odifferentierade mesenkymala celler, epitelceller (Malassez), cementoblaster, osteoblaster, endotelceller, nervceller och inflammatoriska celler.

PDL är viktigt för tandens innervering och innehåller både myeliniserade och omyeliniserade nervfibrer. Det finns mekanoreceptorer för tryck/drag och *nociceptorer* för smärta och innerveringen är viktigt för t.ex. tuggreflexer och generell känsel.

Tanderuption, olika faser, mekanism. Eruptionsväg, osteoclaster, resorption av mjölk-tänder, 'odontoclaster'. Det reducerade emaljepitelet: ursprung och funktion. Gingivans anslutning till tanden, kontaktepitel, halvdesmosomer.

Tanderuptionen delas in i tre stadier;

1. *Pre-eruptiva fasen* är fram till rotbildningen. (Kronorna, emalj osv, allt annat vi lärt oss)
2. *Eruptiva tandrörelsefasen* - då tänderna rör sig från benet till deras funktionella position. Sker kontinuerligt med tillväxt av käken och både tillväxten och tandrörelserna behövs för att erhålla en fungerande ocklusion. Detta är också anledningen till att det sker ett tandbyte, för att käken skall hinna växa färdigt och anpassas till ny föda.

3. *Funktionell fas* - innebär en inställning efter andra tänder.

Under eruptionen bryter osteoclaster ner käkbenet (så tänderna lossnar) och under tandväxlingen bryter odontoclaster ner rötterna på de primära tänderna (mjölkisar). Tandens rot byggs upp allteftersom tanden bryter ut, och roten är inte färdigbildad när tanden erupterar. Detta sker parallellt med bildningen av PDL.

Dentogingival junction (tätpackning runt mjukvävnader) uppkommer då tanden *penetrerar epitelet*. Det består av reducerat *dentalepitel (RDE)* vilket består av komprimerade ex-ameloblaster och andra celler i emaljorganet. RDE-cellerna tillväxer och fuseras med det orala epitelet. Därigenom kan tanden *inte eruptera upp genom bindväv(?)*. RDE ger upphov till kontaktepitel och halvdesmosomer förankrar denna vävnad till tanden.

Alltså från RDE till junctional epithelium som är tätpackande epitel, som aderar till emaljen.

Begreppet eponym.

”namngivare” Att en process, en sjukdom eller komponent får namn efter dess upptäckare. Ett exempel är Retzius inkrementlinjer, Malassez epitelrester, Sharpeys fibrer etc.